

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKODYNAMIK
VON FENTANYL UND ALFENTANIL IM RAHMEN EINER
EXPERIMENTELLEN KURZNARKOSE

DIETER EPPICH

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität München
Vorstand Prof. Dr. K. Peter

Bereich Poliklinik
Leiter Prof. Dr. A. Doenicke

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKODYNAMIK
VON FENTANYL UND ALFENTANIL IM RAHMEN EINER
EXPERIMENTELLEN KURZNARKOSE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dieter Eppich
aus
München
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dipl.-Ing. Dr. med. G. Juhl
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: **04.02.1988**

1.1.	Einleitung.....	1
1.2.	Zielsetzung.....	3
2.	Material und Methodik.....	4
2.1.	Methodik.....	4
2.1.1.	Pharmakokinetik.....	4
2.1.2.	Pharmakodynamik.....	8
2.1.2.1.	Atemdepression.....	8
2.1.2.2.	Analgesie.....	19
2.1.2.2.1.	Endotracheale Intubation als Streßreiz.....	19
2.1.2.2.2.	Katecholamine.....	20
2.1.2.2.3.	Kreislaufreaktion.....	21
2.1.2.3.	Vigilanz.....	22
2.2.	Die verwendeten Pharmaka.....	26
2.2.1.	Die Testsubstanzen.....	26
2.2.1.1.	Fentanyl.....	26
2.2.1.2.	Alfentanil.....	28
2.2.2.	Zusätzlich verwendete Pharmaka.....	31
2.2.2.1.	Etomidate.....	31
2.2.2.2.	Lysthenon.....	35
2.2.2.3.	Pancuronium.....	36
2.2.3.	Dosierung der verwendeten Pharmaka.....	37
2.3.	Die Probandenauswahl.....	37
2.4.	Experimentelles Design.....	39
2.5.	Versuchsanordnung.....	40
2.5.1.	Messparameter.....	40
2.5.2.	Messmethoden bzw. Messinstrumente.....	40
2.5.3.	Dokumentation.....	46
2.5.4.	Signifikanzberechnung.....	47
2.6.	Versuchsablauf, Versuchsbeschreibung.....	49

2.7.	Ethik und Sicherheit.....	52
3.	Ergebnisse.....	57
3.1.	Plasmaspiegel Fentanyl/Alfentanil.....	57
3.1.1.	Fentanyl.....	57
3.1.2.	Alfentanil.....	58
3.2.	CO ₂ -Konzentration des endexpiratorischen Atemgases während den CO ₂ -Belastungen von 4% CO ₂ -Gehalt der Inspirationsluft (für 4 Minuten).....	62
3.3.	Analgesie.....	67
3.4.	Plasmaspiegel Noradrenalin/Adrenalin.....	69
3.4.1.	Noradrenalin.....	72
3.4.2.	Adrenalin.....	72
3.5.	Kreislaufparameter.....	73
3.5.1.	Blutdruck.....	73
3.5.1.1.	Systolischer Blutdruck.....	74
3.5.1.2.	Diastolischer Blutdruck.....	78
3.5.1.3.	Mittlerer Blutdruck.....	82
3.5.2.	Herzfrequenz.....	86
3.6.	Hauttemperatur.....	90
3.7.	EEG.....	94
4.	Diskussion.....	99
4.1.	Pharmakokinetik.....	99
4.2.	Pharmakodynamik.....	104
4.2.1.	Atemdepression.....	104
4.2.2.	Analgesie.....	108
4.2.2.1.	Toleranzdauer des endotrachealen Tubus.....	110
4.2.2.2.	Plasmaspiegel Noradrenalin/Adrenalin.....	110
4.2.3.	Kreislaufparameter.....	112
4.2.3.1.	Blutdruck.....	113

4.2.3.2.	Herzfrequenz.....	115
4.2.4.	Hauttemperatur.....	117
4.3.	EEG.....	118
4.4.	Gemeinsame Betrachtung der Diskussions- punkte.....	122
5.	Zusammenfassung.....	133
6.	Literaturverzeichnis.....	135
7.	Anhang.....	145
8.	Lebenslauf.....	146

1.1. Einleitung

Im Jahre 1959 wurde von De Castro und Mundeleer die Neuroleptanalgesie eingeführt.(8) Bei diesem Verfahren wird ein stark und schnell wirkendes Analgetikum mit einem zentral und vegetativ dämpfendem Neuroleptikum kombiniert. Diese Medikamente können mit neuromuskulärer Blockade und Lachgas (N₂O) zu einer Vollnarkose ergänzt werden.(73)

Die Weiterentwicklung der Neuroleptanalgesie führte zu den heute gebräuchlichen Medikamenten. Als Analgetikum wird üblicherweise das stark und schnell wirkende Pethidinderivat Fentanyl verwendet. Als Neuroleptikum wird der Butyrophenonabkömmling Dehydrobenzperidol empfohlen.(10,73)

Die speziellen Vorzüge dieses Anästhesieverfahrens können wie folgt zusammengefaßt werden: Geringe Toxizität; Stabilität von Herzleistung und Herzrhythmus; Schockprophylaxe gegen operativ gesetzte oder traumatische Belastungen, sofern die Hypovolämie ausgeglichen wird; schnelles postoperatives Erwachen, insbesondere bei alten Patienten, ohne Desorientiertheit; anhaltende postoperative Analgesie; einfaches, schnell erlernbares Verfahren.(73)

Die Neuroleptanalgesie nimmt inzwischen eine wichtige Stellung in der modernen Narkoseführung ein.

Das bisher meist zur Neuroleptanalgesie verwendete Analgetikum Fentanyl zeichnet sich durch eine hohe analgetische Potenz bei relativ großer therapeutischer Breite und geringer Wirkung auf das kardiovaskuläre System



aus.(17)

Diesen positiven Eigenschaften stehen jedoch auch bedeutende Nachteile gegenüber. So bewirkt die rasche Umverteilung ein schnelles Abklingen der Wirkung. Andererseits besteht durch die lange terminale Halbwertszeit die Gefahr der Kumulation besonders bei repetitiver Gabe.(10) Auch die individuellen Schwankungen bezüglich der Pharmakokinetik sind erheblich. So zeigen verschiedene Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Fentanyl beim Menschen eine große Variabilität. Allein die terminale Halbwertszeit zeigt Schwankungen von 87-346 Minuten.(26,51,66) Von verschiedenen Arbeitsgruppen wurden sogar sekundäre Plasmaspiegelwiederanstiege beschrieben.(43,45,53,72) Von besonderer Wichtigkeit ist die fentanylbedingte Atemdepression (62,65), durch die unter Umständen bereits postoperative Todesfälle verschuldet wurden.

Die genannten Nachteile des Fentanyls zeigen, welch großen Gewinn ein Opioid mit einer verkürzten terminalen Halbwertszeit und der dadurch bedingten besseren Steuerbarkeit bedeuten würde.

Alfentanil (R 39209, Fa. Janssen), ein neu entwickeltes, dem Fentanyl in seiner Struktur ähnliches Analgetikum vom Opioidtyp, soll diesen Forderungen entsprechen. In ersten klinischen Untersuchungen zeigte es ein schnelleres Einsetzen der Wirkung und eine kürzere Wirkzeit als Fentanyl.(7) Die Angaben zur Wirkungsdauer schwanken zwischen 3-10fach kürzer als Fentanyl.(44,45) Die Angaben zur analgetischen Potenz sind ebenfalls unterschiedlich und liegen bei 3-4fach bis 9fach schwächer als Fentanyl.(36,44,45)

1.2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie ist es, Erkenntnisse über Pharmakodynamik und Pharmakokinetik dieses neuen Analgetikums Alfentanil zu gewinnen bzw. zu überprüfen. Das Ausmaß der Analgesie und der Atemdepression steht hierbei schwerpunktmäßig im Mittelpunkt. Es soll versucht werden, das Ausmaß der analgetischen Komponente durch einen gezielten, standardisierten Stimulus in Form eines während einer experimentellen Kurznarkose endotracheal platzierten Tubus zu erfassen. Beim Versuchsansatz wird von der Erfahrung ausgegangen, daß bei allen bisher entwickelten sogenannten reinen Morphinagonisten (reine μ -Rezeptor-Aktivatoren) analgetischer und atemdepressorischer Effekt parallel verlaufen.(10,62) So kann das Ausmaß der Atemdepression mit als Parameter für die Stärke der Analgesie genommen werden.

Aussagen zur Pharmakokinetik werden durch fortlaufende Messungen der Plasmaspiegel unterstützt.

Die folgende Untersuchung stützt sich auch auf eine vorausgegangene Dosisfindungsstudie.(36)

Parallel zu den Versuchen werden psychometrische Tests absolviert, deren Ergebnisse in der Arbeit von Henning ausführlich beschrieben werden.(27)

Als Vergleichssubstanz dient das hinlänglich in Wirkung, Nebenwirkung und Analgesie bekannte Fentanyl.

2. Material und Methodik

2.1. Methodik

Das Ziel dieser Studie ist es, Fragen zur Pharmakokinetik und -dynamik eines neu entwickelten Analgetikums vom Opioidtyp zu untersuchen. Es handelt sich um das Morphinomimetikum Alfentanil (R 39209, Fa. Janssen).

Da es sich bei Fentanyl und Alfentanil um i.v. zu applizierende Pharmaka handelt, interessieren hier zur Pharmakokinetik die Fragen der Umverteilung und der terminalen Halbwertszeit.

Zur Pharmakodynamik sollen im Rahmen dieser Studie vor allem Aussagen gemacht werden über Atemdepression, Analgesie und Vigilanzminderung.

Als Vergleichssubstanz wird das hinlänglich in Wirkung und Nebenwirkung bekannte Morphinomimetikum Fentanyl (Fa. Janssen) genutzt.

2.1.1. Pharmakokinetik

Zur Pharmakokinetik interessieren vorwiegend die Fragen der Umverteilung und terminalen Halbwertszeit.

Die dem Organismus zugeführten Pharmaka erreichen in bestimmten Geweben oder Flüssigkeitsräumen maximale Konzentrationen. Diese Verteilungsräume werden

Kompartimente genannt, wobei diese pharmakologischen Kompartimente nicht mit anatomischen Räumen gleichgesetzt werden können. (10,38,41)

Ob ein Pharmakon mehr in das eine oder andere Kompartiment gelangt, hängt von seiner chemischen Zusammensetzung ab.

Man unterscheidet zwei Hauptkompartimente, den Intravasalraum und den Extravasalraum, die sich ihrerseits wieder in verschiedene Kompartimente unterteilen lassen:

Im Intravasalraum liegen die Pharmaka in freier und an Plasmaeweißkörper gebundener Form vor. Von den Plasmaeweißkörpern spielen die Albumine die größte Rolle. Die Menge des an sie gebundenen Pharmakons ist je nach Präparat und seiner spezifischen Plasmaeweißbindungsfähigkeit verschieden. So beträgt die Plasmaeweißbindung bei einem Serum-pH von 7.4 beim Menschen für Fentanyl ca. 84%, für Alfentanil ca. 92.1%. (55) Die Bindung ist unspezifisch und reversibel. Das Verhältnis von an Plasmaeweiß gebundenem zu freiem Pharmakon bleibt lange konstant. Die an Plasmaeweiß gebundenen Pharmaka sind unwirksam. Sie können weder die Gefäße verlassen, noch ausgeschieden oder verstoffwechselt werden. (10,41)

Der Extravasalraum unterteilt sich ebenfalls in zwei Hauptkompartimente, den Intra- und den Extrazellulärraum, in die sich die verschiedenen Pharmaka in verschiedenen Konzentrationen verteilen, abhängig von ihren Affinitäten zu den einzelnen Gewebearten und ihrer unterschiedlichen Durchblutung. (10) Fentanyl verteilt sich aufgrund seiner guten Lipid- und Wasserlöslichkeit schnell im gesamten Intravasalraum und auf stark perfundierte Gewebe wie

Gehirn, Herz, Lunge und Niere. Nach wenigen Minuten hat der größte Anteil der i.v. verabreichten Dosis bereits den Intravasalraum verlassen.(47) Als nächstes folgt eine etwas langsamere Konzentrationsabnahme durch allmähliche Abgabe von in der Lunge zwischengespeichertem Fentanyl. Jetzt sättigen sich auch die geringer durchbluteten Organe wie Muskulatur und Fettgewebe.(29,47) Bei der Leberpassage wird das Fentanyl aufgrund des intensiven hepatischen Stoffwechsels fast völlig eliminiert.(29,47,48,51) Die lange Halbwertszeit der terminalen Eliminationsphase (200 - 300 Minuten) des Fentanyls erklärt sich durch eine Rückverteilung aus den peripheren Speichern ins Blut. Diese Depots vermögen in Abhängigkeit ihres Füllungszustandes noch längere Zeit Plasmakonzentrationen aufrechtzuerhalten, die praktisch nur noch durch Biotransformation (überwiegend in der Leber metabolisiert und über die Niere ausgeschieden) absinken können.(10,47)

Zur Darstellung der Pharmakokinetik wurden zu festgesetzten Zeitpunkten Plasmaproben zur Bestimmung der Plasmakonzentration der Pharmaka entnommen.

Da die Pharmakokinetik von Fentanyl inzwischen weitgehend erforscht ist (siehe Punkt 2.2.1.), kann sich diese Studie in ihrer Interpretation der Plasmakonzentrationen des Fentanyls auf dieses Wissen beziehen.

Der Plasmakonzentrationsverlauf des Alfentanils kann nun mit dem entsprechendem Verlauf des ihm verwandten Fentanyls verglichen und interpretiert werden.

Die Verabreichung der Pharmaka erfolgte in der 10ten Minute nach Beginn des Hauptversuches. Die Prämedikation, ein Drittel der Gesamtdosis, erfolgte zum Zeitpunkt Null

(siehe Punkt 2.6. Abbildung 10: Versuchsplan).

Die Blutproben zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen der beiden Pharmaka wurde zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

1. 13. Minute
2. 15. Minute
3. 19. Minute
4. 27. Minute
5. 43. Minute
6. 75. Minute

Zum technischen Ablauf der Konzentrationsbestimmungen wird auf Punkt 2.5.1. verwiesen.

Im offenen Zweikompartimentsystem stellt sich der Konzentrationsverlauf durch ein initiales rasches, nicht lineares, konkaves Absinken der Blutspiegel-Zeit-Kurve dar, die dann in eine monoexponentielle terminale Gerade mündet.(37) Die Neigung der monoexponentiellen terminalen Geraden ergibt die Geschwindigkeitskonstante λ_z der langsamen Disposition, welche die Elimination des Arzneistoffes beschreibt. Mit Hilfe der Residualmethode (37) kann nun die Geschwindigkeitskonstante λ_1 der initialen raschen Dispositionsphase ermittelt werden. Wird dies graphisch in einem halblogarithmischem Raster dargestellt, so können die initialen und terminalen Halbwertszeiten einfach abgelesen werden.(37) Nach diesem graphischem Verfahren wurden auch in der vorliegenden Studie die Halbwertszeiten der Plasmakonzentrationen bestimmt.

2.1.2. Pharmakodynamik

2.1.2.1. Atemdepression

Die zentral bedingte Atemdepression ist eine schwerwiegende Nebenwirkung potenter Analgetika, speziell der Morphinomimetika. Daher ist es von großer Bedeutung, den atemdepressiven Effekt dieses neuen Opioids Alfentanil zu erfassen.

Folgendes Wissen zur Atemphysiologie wird vorausgesetzt(59,67):

Wesentliche Teile des Atemregulationszentrums befinden sich im Hirnstammbereich zwischen "Unteren Vierhügeln" und unterer Medulla oblongata (bulbäres Atemzentrum). Es lassen sich ein Inspirations- von einem Expirationszentrum unterscheiden, die sich gegenseitig hemmend beeinflussen. Neben diesen primär rhythmisch arbeitenden bulbären Nervenzellverbänden existieren zahlreiche modulierende Einflüsse, die bevorzugt den Tonus des inspiratorischen oder expiratorischen Zügels beeinflussen.

So haben Reizungen bestimmter kortikaler und subkortikaler Areale verschiedene Atemeffekte zur Folge. Dies erklärt zum Beispiel die Willkürbeeinflussung der Atmung. Einen weiteren Einfluß haben beispielsweise das limbische System (Bedeutung des Wachheitsgrades auf die Atmung), Afferenzen an dem Bewegungsapparat (Muskelspindeln, Rezeptoren in Sehnen und Gelenken), verschiedenen Hormone, Sinnesreize, Temperaturreize, Schmerzreize. Den bisher aufgeführten atemungsmodulierenden Faktoren ist gemeinsam, daß ihre

Intensität nicht unmittelbar durch die verursachten Ventilationswirkungen beeinflusst wird.(59,67)

Diesen gegenüber steht die Gruppe der Atemantriebe, die durch Rückkopplung durch den hervorgerufenen Effekt der Ursache entgegenwirken. Sowohl der pH-Wert des Blutes als auch die Partialdrucke von CO_2 und O_2 beeinflussen die Aktivität des Atemregulationssystems in diesem Sinne. Hyperkapnie, pH-Abfall und Hypoxämie sind wesentliche Bestandteile des Atemantriebes. Ein Anstieg des arteriellen PCO_2 über den Normbereich führt normalerweise zu einer Zunahme des Atemminutenvolumens durch Zunahme von Atemtiefe und/oder -frequenz. pH-Abfälle führen ebenfalls zu einer Ventilationssteigerung. Da aber eine enge Beziehung zwischen dem arteriellen pH-Wert und PCO_2 besteht (Henderson-Hasselbalch-Gleichung), können beide meist nicht getrennt betrachtet werden. Es konnte aber eindeutig festgestellt werden, daß es sich bei den Atemantrieben des arteriellen pH und PCO_2 nicht um identische Antriebe handelt. Eine CO_2 -bedingte arterielle pH-Abnahme hat einen wesentlich größeren Atmungseffekt als die gleiche durch nichtflüchtige Säuren hervorgerufene Senkung des arteriellen pH-Wertes. Quantitative Untersuchungen haben gezeigt, daß etwa 60 % der ventilatorischen CO_2 -Antwort auf den CO_2 -Anteil und etwa 40 % auf den pH-Anteil zurückzuführen sind. Schließlich bewirkt auch ein O_2 -Mangel eine Stimulation der Atmung. Die Ventilationssteigerung ist bei Absinken des arteriellen PO_2 zunächst gering ausgeprägt. Sie wird erst ab Werten um 50 mm Hg deutlich erkennbar. Der Anteil des O_2 -Mangelantriebes an der normalen Ruheatmung wird auf 10 bis 15 % geschätzt.(59,67)

Betrachtet man die Summe von Reizen, die auf das Atemzentrum und den Atemantrieb einwirken, so kommt dem arteriellen PCO₂ eine wesentliche Rolle zu. Seine Erhöhung bewirkt eine bedeutendere Atemantwort als eine Erniedrigung des arteriellen pH-Wertes oder PO₂. Zusätzlich ist er für die Größe des pH-Wertes mitbestimmend, wodurch ein Summationseffekt bewirkt wird.

Daher erscheint der arterielle PCO₂ als Parameter für Störungen der zentralen Atemregulation am geeignetsten. Die unspezifischen Einflüsse auf die Atmung müssen allerdings möglichst gering gehalten werden.

Möglichkeiten, die arteriellen Blutgase zu erfassen, sind die Blutgasbestimmung arteriell entnommenen Blutes, die transcutane Blutgasbestimmung und die Bestimmung der endexpiratorischen Atemgaskonzentration.

Die fortlaufende Bestimmung im arteriellen Blut ist am genauesten, aber auch sehr aufwendig und für die Probanden sehr belastend.

Die transcutane Erfassung der O₂- und CO₂-Konzentrationen im Blut wurde in den vergangenen Jahren technisch wesentlich verbessert. Allerdings stimmen die Werte nicht genau mit den arteriellen Blutgaskonzentrationen überein. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß sich dieses Verfahren unter Berücksichtigung entsprechender Korrekturfaktoren sehr gut für eine nicht invasive Trendbeobachtung eignet. (18,59)

Eine einfache Möglichkeit, die arteriellen Blutgase relativ genau zu erfassen, bietet die Bestimmung ihrer

Konzentrationen im endexpiratorischen Atemgas.(57,77)
Diese Konzentrationen entsprechen den alveolären Konzentrationen, die ihrerseits mit den arteriellen Partialdrücken korrelieren.

Ulmer und Reichel konnten in einer Versuchsreihe zeigen, daß der alveoläre PCO₂ lungengesunder 20 bis 30jähriger Personen mit ihrem arteriellem CO₂-Partialdruck weitgehend identisch ist.(77) Die Autoren berechneten in dieser Versuchsreihe einen mittleren endexpiratorisch-alveolär/arteriellen CO₂-Druckgradienten von nur + 0.063 Torr.

Dies gilt allerdings nur für gesunde Lungen. Bei Diffusionsstörungen zum Beispiel ist diese Regel nicht anwendbar.

Da es sich bei den Probanden der vorliegenden Studie um ausgesuchte, gesunde, junge Männer handelt (siehe 2.3.), kann jedoch die Übereinstimmung des endexpiratorischen und damit alveolären PCO₂ mit dem arteriellen PCO₂ vorausgesetzt werden.

Der arterielle pH-Wert konnte so allerdings nicht bestimmt werden, hierzu wäre die arterielle Blutentnahme bei allen Probanden erforderlich gewesen. Darauf wurde jedoch verzichtet, da die Probanden nicht durch zusätzliche invasive Methodik belastet werden sollten. Eine Beeinflussung der Meßergebnisse z.B. durch Katecholaminausschüttung durch Manipulationen beim Legen des arteriellen Zuganges hätte ebenfalls nicht ausgeschlossen werden können.

Um das Ausmaß der opioidbedingten Atemdepression erfassen zu können, wurde in dieser Studie von folgender Hypothese ausgegangen:

Das Atemzentrum ist bestrebt, den arteriellen PCO₂ in physiologischen Grenzen zu halten. Bietet man ihm inspiratorisch eine erhöhte CO₂-Konzentration an, so ist das Konzentrationsgefälle arterieller PCO₂ zu alveolärem PCO₂ geringer. Es kann also weniger CO₂ in die Alveolen diffundieren, bis sich ein Gleichgewicht eingestellt hat. Damit kann pro Atemzug weniger CO₂ abtransportiert werden, die Atmung muß verstärkt werden. Dies wiederum bedeutet vermehrte Atemarbeit. Der gesunde Mensch wird nun, bei einer entsprechend erhöhten inspiratorischen CO₂-Konzentration, einen Kompromiß bilden zwischen gerade noch tolerabler arterieller CO₂-Konzentration und vermehrter Atemarbeit. Er wird angemessen hyperventilieren.

Diese eben noch tolerierte arterielle CO₂-Konzentration war in der vorliegenden Untersuchung der Bezugspunkt hinsichtlich der zu erfassenden zentralen, opioidbedingten Atemdepression. Es wurde davon ausgegangen, daß der unter dem Einfluß eines Opioids stehende gesunde, junge Mensch eine höhere CO₂-Konzentration tolerieren wird als unter normalen Umständen. (49,62)

Diese Erhöhung sollte das Maß für die Atemdepression sein.

Um sie zu bestimmen, wurden die endexpiratorischen Konzentrationen der Atemgase gemessen (siehe 2.5.2.) und mit Hilfe eines Schreibers (siehe 2.5.3.) kontinuierlich auf Millimeter-Papier aufgezeichnet.

Zur Kontrolle wurden bei zwei Probanden (Proband Nr.3; Proband Nr.9) zusätzlich die arteriellen Blutgase durch direkte Abnahme aus der Arteria radialis bestimmt. Außerdem wurden bei allen Probanden die Gewebspartialdrücke kontinuierlich transcutan gemessen.

Zu bestimmten Zeitpunkten erfolgte eine vier-minütige Stimulation der Probanden zur Hyperventilation durch eine erhöhte inspiratorische CO₂-Konzentration von 4 Vol.%. Diese Stimulationsphasen werden in der vorliegenden Arbeit als "CO₂-Belastungen" bezeichnet.

Der Ausgangswert wurde durch eine Belastung während des Vorlaufes, d.h. ohne irgendeine Medikation bestimmt. Die erste Belastung erfolgte 35 Minuten nach Beginn des Hauptversuchs, die zweite Belastung 50 Minuten, die dritte Belastung 65 Minuten, die vierte Belastung 95 Minuten und die fünfte Belastung 155 Minuten nach Beginn des Hauptversuches. Die Hauptmedikation erfolgte in der 10ten Minute, die Intubation in der 13ten Minute (siehe 2.6. Versuchsablauf).

Zur Auswertung der Atemdepression wurden nun die endexpiratorischen CO₂-Konzentrationen während diesen inspiratorischen CO₂-Belastungen aus den Aufzeichnungen des Schreibers ausgemessen und mit den Ausgangswerten verglichen. Um genaue Werte zu erhalten, wurde zu Beginn und am Ende des Versuches sowie in der Mitte zwischen den einzelnen Belastungen je eine Eichzacke mit der bekannten CO₂-Konzentration eines Prüfgases gesetzt. Der Mittelwert der Ergebnisse je zweier benachbarter Eichzacken wurde als Referenz für die Korrektur der ausgemessenen Werte der jeweiligen CO₂-Belastung verwendet. So konnte eine Abweichung der Ergebnisse durch Drift der

Anzeigeeinstrumente weitgehend ausgeschaltet werden.

Zur Demonstration der Methodik wurden bei einem Probanden die mit Hilfe des Tren_d-Schreibers in Vol.% aufgezeichneten Atemgaskonzentrationen mittels eines Digitalisier-Brettes im gesamten Verlauf in mm Hg umgerechnet und graphisch dargestellt (Abbildung 1). Die obere Kurve in dieser Abbildung gibt den endexpiratorischen O₂-Partialdruck die untere Kurve den endexpiratorischen CO₂-Partialdruck in mm Hg wieder. Die Hauptmedikation erfolgte in der 10ten Minute, die Intubation in der 13ten Minute (siehe 2.6. Versuchsablauf).

Die Umrechnung der Atemgaskonzentrationen von Vol.% in mm Hg Partialdruck (P) erfolgte folgendermaßen:

a) CO₂: Die CO₂-Konzentration wurde von den Meßgeräten in Vol.% (FCO₂) angegeben und aufgezeichnet. Die Gleichung der Umrechnung von Vol.% in Partialdruck in mm Hg lautet:

$$PCO_2 = FCO_2 \times (PB - 47) \text{ mm Hg}$$

PB bezeichnet den während den Versuchen in München herrschenden Barometerdruck von 720 +/- 4 mm Hg, die Zahl 47 entspricht dem Wasserdampfdruck in mm Hg bei 37 Grad Celsius und einer Wasserdampfsättigung von 100 %, also den im endexpiratorischen Atemgas vorherrschenden Verhältnissen.

b) O₂: Die O₂-Konzentration wurde von den Meßgeräten in Vol.%-Differenz von 21 Vol.% O₂ angegeben. Um die absolute Konzentration in Vol.% zu erhalten, müssen erst zum

negativen Wert die 21 Vol.% addiert werden. Dann erfolgt die weitere Umrechnung wie unter "CO₂" beschrieben:

$$P_{O_2} = F_{O_2} \times (P_B - 47) \text{ mm Hg}$$

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen die CO₂-Konzentrationen des endexpiratorischen Atemgases der Probanden Nr.3 und Nr.9, deren grafische Darstellung nach der oben beschriebenen Methode erfolgte. Bei diesen beiden Probanden wurden zusätzlich die Blutgase intraarteriell bestimmt und die Werte in die Kurven eingetragen. So kann anhand der Abbildungen 2 und 3 die gute Übereinstimmung der endexpiratorischen Atemgaskonzentrationen des CO₂'s mit den intraarteriellen Konzentrationen demonstriert werden. Da die transcutan erfaßten CO₂-Konzentrationen ebenfalls dargestellt wurden, kann man auch gut die Übereinstimmung der Trendverläufe aller drei Verfahren ansehen, wie in einer anderen Untersuchung gezeigt wurde.(18)

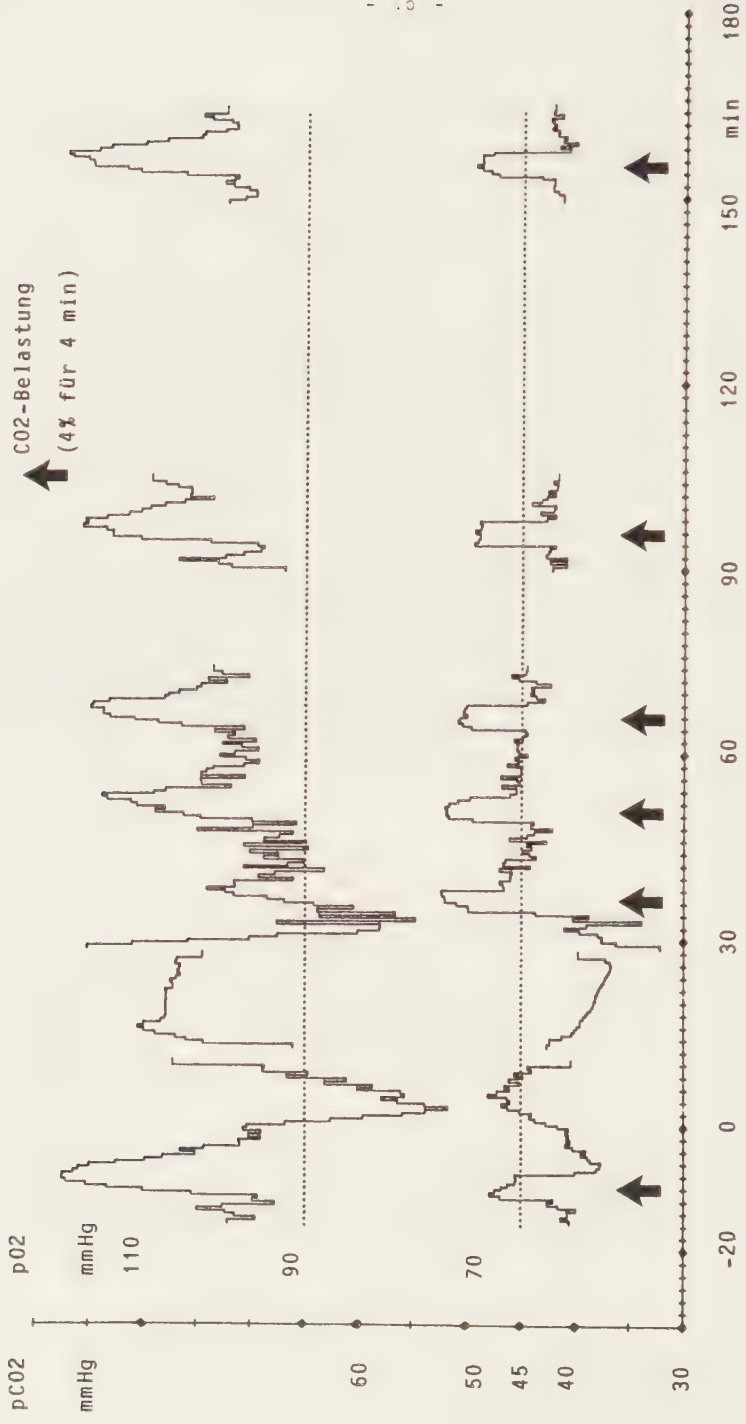


Abb. 1: Proband Nr. 9, Alfentanil Endexpiratorische Konzentrationen von O₂ und CO₂ in mm Hg

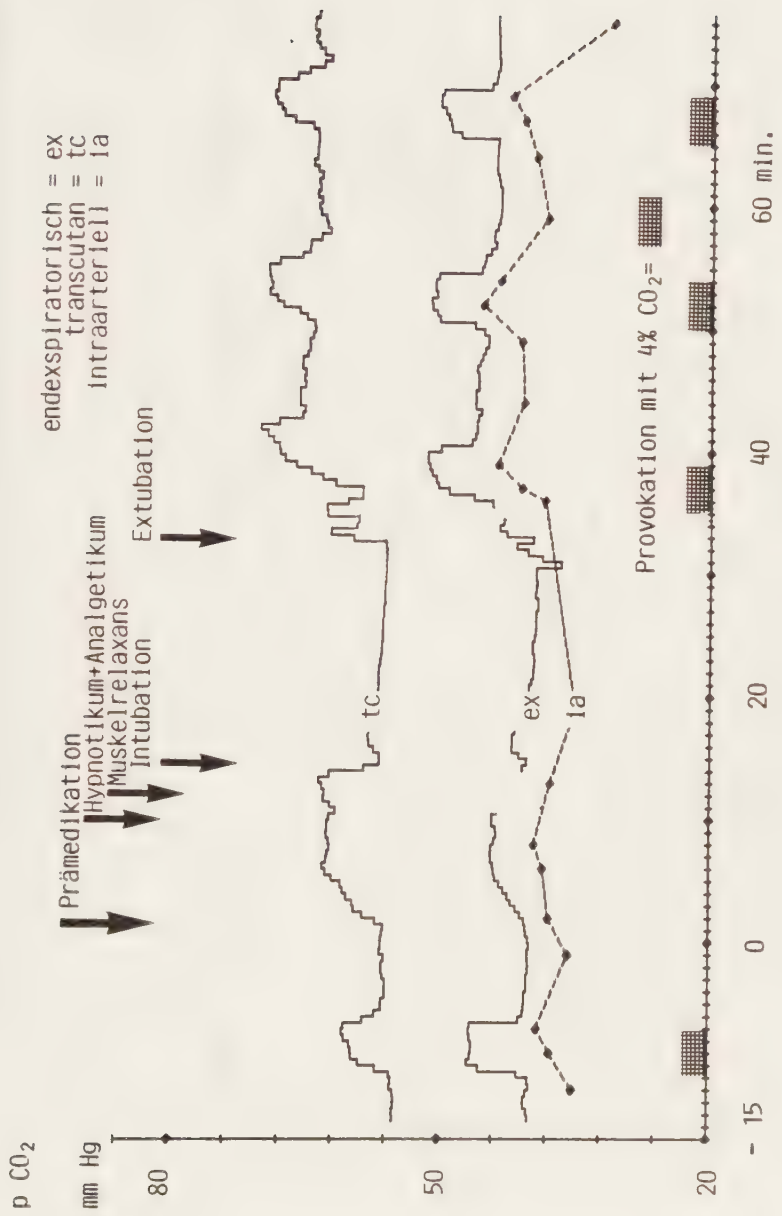


Abb. 2: Proband Hr. 3, Fentanyl Verlauf der CO₂-Partialdrücke, Bestimmung intraarteriell, endexpiratorisch und transcutan



Abb. 3: Proband Nr. 9, Alfentanil Verlauf der CO₂-Partialdrücke, Bestimmung intraarteriell, endexpiratorisch und transcutan

2.1.2.2. Analgesie

Bei allen bisher entwickelten reinen Morphinagonisten (reine μ -Rezeptoraktivatoren) verlaufen analgetischer und atemdepressorischer Effekt weitgehend parallel.(10) So kann man die Atemdepression mit als Parameter für das Ausmaß der Analgesie verwenden.

Die Analgesie am Menschen direkt zu messen hat sich als sehr schwierig erwiesen, nicht zuletzt auch aus ethischen Gründen. Daher wurden für vergleichende Analgesieprüfungen vorwiegend Tierversuche herangezogen. Sehr geeignet ist hierfür zum Beispiel der Tail-Withdrawl-Test mit dem Rattenschwanzreflex.(10)

2.1.2.2.1. Endotracheale Intubation als Streßreiz

In der vorliegenden Studie wurde versucht, durch einen standardisierten Stimulus bzw. Stressor die Analgesie von Alfentanil im Vergleich zu Fentanyl zu erfassen.

Als Stimulus fungierte die endotracheale Intubation. Die Probanden wurden nach Applikation der Testdosis des Fentanyls bzw. des Alfentanils im Rahmen einer Kurznarkose intubiert, genauer zeitlicher und technischer Ablauf siehe 2.6. Versuchsablauf. Auf ein Gleitmittel welches ein Lokalanästhetikum enthält wurde bewußt verzichtet, um dadurch das Ergebnis nicht zu beeinflussen.

Als Induktionshypnotikum wurde ein Pharmakon verwendet, das selbst keinerlei analgetische Wirkung besitzt. Da die

zu testenden Pharmaka Fentanyl und Alfentanil Analgetika sind, ist zu erwarten, daß sie eine Reaktion auf den verwendeten Stressor "Tubus" proportional ihrer analgetischen Potenz unterdrücken bzw. dämpfen.

Der Zeitpunkt der Extubation wurde von den Probanden selbst durch Zeichen des Unbehagens bestimmt.

Die Dauer, während der die Probanden den Tubus tolerierten, stellt somit ein Maß für die Analgesie dar.

2.1.2.2.2. Katecholamine

Jede Stresssituation sowohl psychischer als auch körperlicher Genese führt zur Ausschüttung sogenannter Stresshormone. Die wichtigsten dieser Stresshormone sind Adrenalin und Noradrenalin. Durch die Messung der Konzentrationen dieser Hormone ist es möglich auf die relative Qualität eines Stressors bzw. Stimulus rückzuschließen, bzw. auf deren Beeinflussung durch Analgetika.

Die Blutentnahmen für die Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin erfolgten zu folgenden 4 Zeitpunkten:

1. - 15. Minute (d.h. zu Beginn des Vorlaufes)
2. 15. Minute (2 Minuten nach Intubation)
3. 18. Minute (5 Minuten nach Intubation)
4. 2 Minuten nach Extubation

Die erste Bestimmung erfolgte zu Beginn des Vorlaufes und diente als sogenannter Leerwert.

2.1.2.2.3. Kreislaufreaktion

Der Körper des Menschen reagiert auf Stress jedoch nicht nur mit einer Ausschüttung von Stresshormonen, sondern auch mit einer Alarmhaltung der körperlichen Funktionen speziell des Kreislaufsystems, bzw. letztere werden durch erstere mitbedingt, da Noradrenalin und Adrenalin zu den wichtigsten kreislaufaktiven Hormonen gehören.(67)

Noradrenalin wird im Nebennierenmark und in der Peripherie als peripherer Neurotransmitter ausgeschüttet. Neben einer geringeren Wirkung am Herzen über Beta2-Rezeptoren (positiv inotrop und positiv chronotrop) verengt es durch Erregung der Alpha-Rezeptoren die peripheren Gefäße. Dadurch erhöhen sich der periphere Widerstand, der Blutdruck und die Herzfrequenz.(67)

Adrenalin wird ausschließlich im Nebennierenmark ausgeschüttet und wirkt überwiegend am Herzen durch Erregung der Beta2-Rezeptoren positiv inotrop und positiv chronotrop, d.h. es verstärkt die Kontraktionskraft und erhöht die Frequenz des Herzens. Beides steigert über eine vermehrte Förderleistung des Herzens den Blutdruck. Adrenalin wirkt auch am Gefäßsystem, in niedriger Konzentration über Beta1-Rezeptoren erweiternd, in starker Konzentration über Alpha-Rezeptoren verengend.(67)

Die Kreislaufparameter Blutdruck und Herzfrequenz wurden während des gesamten Versuches fortlaufend, automatisch

unblutig gemessen.

2.1.2.3. Vigilanz

Mit Hilfe des EEG's ist es möglich, die elektrischen Aktivitäten der Hirnrinde im Bereich der Schadeldecke von der Kopfhaut abzuleiten. Sie können mittels auf die Kopfhaut aufgeklebter Elektroden über Verstärker auf einem Schreiber registriert werden.(71,67)

Das EEG-Muster wird normalerweise durch den Wachheitsgrad bestimmt. Es variiert in Abhängigkeit von der Vigilanz sowohl in der Amplitude als auch in der Frequenz der Grundaktivität.

Beim wachen Erwachsenen herrschen in Ruhe, bei geschlossenen Augen sogenannte Alpha-Wellen vor (siehe Abb.4). Man spricht von einem synchronisierten EEG. Ihre Amplitude verringert sich bei jeder Konzentrationsleistung. Werden z.B. die Augen geöffnet oder andere Sinnesorgane gereizt, so verschwinden die Alpha-Wellen und es lassen sich stattdessen Beta-Wellen nachweisen: Desynchronisiertes EEG. Beim Einschlafen und im leichten Schlaf treten niederfrequente Theta-Wellen auf, die bis zum Tiefschlaf in noch langsamere sogenannte Delta-Wellen übergehen.(71,67)

Mit Hilfe des EEG's konnten verschiedene Wachheitsstadien der Probanden erfaßt und Rückschlüsse auf das Ausmaß der hypnotischen Wirkung der verabreichten Pharmaka gezogen werden.

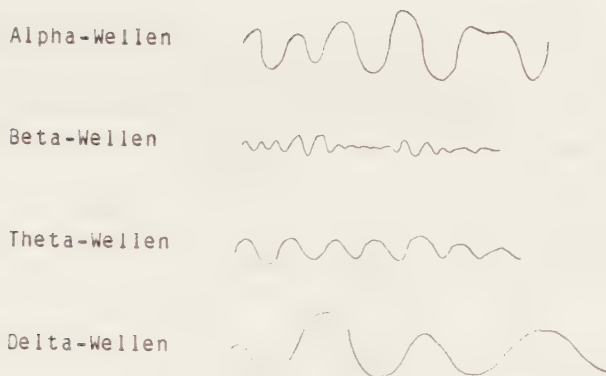


Abb. 4: Hauptformen des EEG's (67)

Die EEG-Kurven wurden visuell nach einem standardisierten Verfahren ausgewertet. Die Auswertung erfolgte fortlaufend in 40-Sekunden-Intervallen nach einer von Kugler modifizierten Klassifikation der Wachheitsgrade nach Loomis. (39,50) Die Einteilung erfolgte in die Stadien A bis E. Stadium A bedeutet Schläfrigkeit. Stadium B zeigt das Einschlafstadium an, Stadium C den leichten Schlaf, Stadium D den mittleren und Stadium E den tiefen Schlaf. Auf Narkosen bezogen bedeuten die Stadien A und B das Induktionsstadium. Stadium C bedeutet leichte Narkose, Stadium D mittlere und Stadium E tiefe Narkose.

Die genauere Einteilung ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

Die Ergebnisse wurden in Verlaufsdiagrammen dargestellt. Aus diesen sogenannten Vigilosomnogrammen aller Versuchspersonen einer Gruppe wurden Mittelwerte gebildet.

Diese wurden aus den Werten aller einander zugehörigen 40-Sekundenintervallen der jeweiligen Versuchspersonen sowohl der Fentanyl- als auch der Alfentanilgruppe errechnet und zur Auswertung graphisch dargestellt.

Loomis et al.		Kugler	EEG-Muster		Narkose- stadien	EEG-Muster Führendes Kennzeichen
			Führendes Kennzeichen	Reaktion		
	Wachheit	A ₀	z-occipital	Visuelle Block- Reaktion (VBR)	Wachheit	Norm- variante
A	Ver- ringerte Vigilanz	A ₁	z-Diffusion	VBR verringert	Induktion	z-Abflachung
		A ₂	α niedrig, spärlich langsam, θ niedrig	VBR paradox		
B	Schläf- rigkeit	B ₀	β niedrig, α vereinzelt	VBR fehlt		Gemischte rasche und unterlagert langsame Wellen
		B ₁	β niedrig, spärlich langsam,	niedrige Vertex-Wellen		
		B ₂	σ spärlich	hohe Vertex-Wellen		
C	Leichter Schlaf	C ₀	β hoch, 30% der Zeit σ	K-Komplexe	Leichte Narkose	niedrige, langsame Tätigkeit von niedri- gen raschen Wellen überlagert
		C ₁	β hoch, 50% der Zeit σ			
		C ₂	β hoch, langsam, kontinuierlich			
D	Mittlerer Schlaf	D ₀	δ bis 30% der Zeit	breite K-Komplexe δ-Aktivitäten	Mittlere Narkose	mittelhohe bis hohe langsame Tätigkeit
		D ₁	δ bis 50% der Zeit			
		D ₂	δ bis 80% der Zeit			
E	Tiefer Schlaf	E ₀	δ kontinuierlich	keine	Tiefe Narkose	hohe langsame Tätigkeit
		E ₁ E ₂	δ sehr hoch δ sehr langsam und hoch			
		F	periodisch lang- same Gruppen/ flache Strecken	keine	Komatöses Narkosestadium (Toleranz- grenze)	periodisch langsame Tätigkeit Gruppen/ flache Strecken
	Rasche Augen- bewegung	B/ REM	niedrig, rasch, A ₁ -B ₁ mit Augenbewegungen	z.T. keine (B) z.T. Vertex- Wellen		

Tabelle 1: Einteilung der elektroencephalographischen Stadien und ihre Beziehung zum Wach-Schlafverhalten (EEG-Stadien nach Loomis et al. (50) und Modifikation nach Kugler (39), entnommen aus (40).

2.2. Die verwendeten Pharmaka

2.2.1. Die Testsubstanzen

2.2.1.1. Fentanyl

Fentanyl, 1-N-2-phenäthyl-4-N-propionyl-anilino-piperidin, existiert seit 1962. Es wurde von P. Janssen entwickelt.(33)

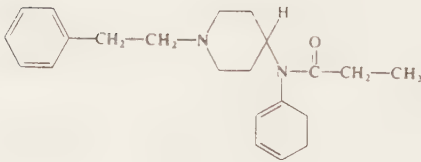


Abb. 5: Fentanyl, Strukturformel

Fentanyl ist ein morphinartig wirkendes, synthetisches Analgetikum. Es ist chemisch mit dem Pethidin verwandt. Im Vergleich zu Morphin zeigt Fentanyl eine wesentlich stärkere analgetische Potenz. Fentanyl wirkt ca. 200fach stärker als Morphin.(10,33) Es besitzt einen rascheren Wirkungseintritt und eine 2-4fach kürzere Wirkungsdauer.(17,63)

Fentanyl besitzt eine bedeutend größere Lipoidlöslichkeit als Morphin. Der Verteilungskoeffizient Heptan/Wasser bei pH 7.4 beträgt für Morphin 0.00001, für Fentanyl 19.4.(10) Die hohe Lipoidlöslichkeit ist mit verantwortlich für den schnellen Eintritt der zentralen Wirkung, da es dadurch wesentlich leichter die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann.(9) Der Verteilungskoeffizient Octanol/Wasser beträgt für Fentanyl 11200.(46)

Die Plasmamaproteinbindung des Fentanyls beträgt bei einem Serum-pH von 7,4 beim Menschen 84 %.(55)

Fentanyl entfaltet seine Wirkung überwiegend zentral. Auf Herz und Kreislauf wirkt es nur gering. In höherer Dosierung kann es eine Hypotonie mit Bradykardie verursachen.(21,25,42,73) Ein geringer Anstieg des Muskeltonus der quergestreiften Muskulatur erfolgt ebenfalls. In höherer Dosierung kann Übelkeit und Erbrechen induziert werden. Bei chronischer Anwendung wirkt Fentanyl gewöhnungs- und suchterzeugend.(73)

Wie alle Morphinomimetika wirkt Fentanyl stark atemdepressiv.(10,65,73) Dies wird vor allem durch eine Veränderung der Empfindlichkeit der bulbären Zentren auf CO₂-Stimulation verursacht. Der genaue Mechanismus ist noch nicht bekannt, man vermutet eine unspezifische Veränderung des Stoffwechselmetabolismus der Nervenzellen. Mit Naloxon kann der depressive Effekt auf das Atemzentrum antagonisiert werden.(65)

Fentanyl wird in der Leber vorwiegend oxydativ metabolisiert (oxydative N-Dealkylierung) und über die Niere ausgeschieden. In den ersten 8 Stunden werden ca 20% über die Niere ausgeschieden, der größte Anteil jedoch

erst in der 8ten bis 24ten Stunde.(10)

Als Dosierung werden für Fentanyl, soll die Spontanatmung erhalten bleiben, 0.1 - 0.15 mg i.v. als Einzeldosis empfohlen. Ist eine kontrollierte Beatmung sichergestellt, werden zur Narkoseeinleitung und Intubation im Rahmen der Neuroleptanalgesie 0.3 - 0.5 mg i.v. initial gegeben.(59)

2.2.1.2. Alfentanil (R 39209)

Alfentanil,

N-(1-(2-(4-äthyl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl)äthyl)-4-methoxymethyl-4-piperidinyl)-N-phenylpropanimid monohydrochlorid monohydrat, ist ein neues, zentralwirkendes Hypnoanalgetikum. Es wurde von der Fa. Janssen entwickelt.

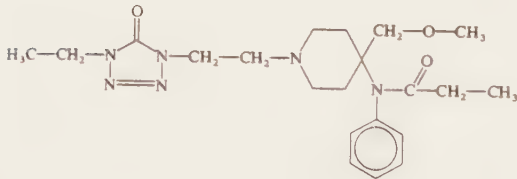


Abb. 6: Alfentanil, Strukturformel

Alfentanil gehört wie Fentanyl zur Gruppe der Morphinomimetika. Der Morphinantagonist Naloxon beseitigt

sofort und vollständig sämtliche morphinähnlichen Effekte von Alfentanil.(45,56) Alfentanil befand sich zum Zeitpunkt der praktischen Durchführung dieser Studie bereits in Belgien und den Niederlanden im klinischen Einsatz.(44) Es zeichnet sich durch eine hohe analgetische Potenz und kürzere Wirkungsdauer als z.B. Fentanyl oder Morphin aus.(45,56) Alfentanil hat ein deutlich geringeres Verteilungsvolumen als Fentanyl und im Gegensatz zu diesem keine Bindung an Erythrozyten.(3) Die Angaben zur analgetischen Potenz sind unterschiedlich und liegen bei 3-4fach bis 9fach schwächer als Fentanyl.(36,44,59) Die Angaben zur Wirkungsdauer schwanken um den Faktor 3-10fach kürzer als Fentanyl.(44,45) Damit wäre es sehr viel besser steuerbar als Fentanyl. Schüttler und Stöckel fanden in ihren Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Alfentanil (68), daß der Plasmaspiegelverlauf nach einer Bolusinjektion initial ein schnelles Absinken mit einer Halbwertszeit von 4.3 Minuten zeigt. Die terminale Halbwertszeit beträgt nach den Autoren 70 Minuten. Nach ihren Untersuchungen kann die renale Exkretion mit 0.38 % der Gesamtdosis vernachlässigt werden. Die totale Plasmaclearance ist durch hepatische Elimination bedingt. Das schnelle initiale Absinken der Konzentration im zentralen Kompartiment ist sowohl durch den hohen Transfer in das periphere Kompartiment als auch durch die hepatische Elimination bedingt. Das Maximum der Pharmakonmenge im peripheren Kompartiment ist nach ca. 17 Minuten erreicht und beinhaltet ca. 45 % der applizierten Dosis. Anschließend stehen die relativ schnelle Rückverteilung aus dem peripheren in das zentrale Kompartiment und die Elimination im Vordergrund. Nach den Untersuchungen von Schüttler und Stöckel wären bereits nach 50 Minuten ca. 50 % und nach 4 Stunden ca. 90 % der injizierten Dosis eliminiert.(68)

Der Verteilungskoeffizient Octanol/Wasser beträgt für Alfentanil 145.(46)

Die Plasmaproteinbindung des Alfentanils beträgt beim Menschen ca. 92.1%.(55)

Wie alle Morphinomimetika wirkt Alfentanil atemdepressiv.(35,45,74,75)

Untersuchungen am Hund zeigen, daß Alfentanil in therapeutischen Dosen kaum Wirkung auf Herz und Kreislauf besitzt.(6) Klinische Studien belegen inzwischen, daß Alfentanil ähnlich wie Fentanyl zu Hypotension und Bradykardie führen kann.(35)

2.2.2. Zusätzlich verwendete Pharmaka

2.2.2.1. Etomidate

Etomidate (Janssen R 2694) ist ein barbituratfreies, intravenoses Kurzhypnotikum. Es besitzt keinen analgetischen Effekt.(8) Chemisch ist es ein Athyl-1-(methylbenzyl)-imidazol-5-carboxylat.

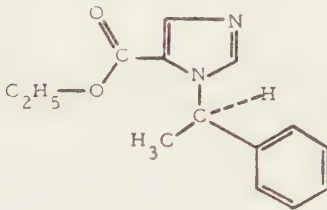


Abb. 7: Etomidate, Strukturformel

Die Verteilung von Etomidate erfolgt nach einem offenen Dreikompartimentmodell. Die initiale Halbwertszeit beträgt 2.6 ± 1.3 Minuten, die terminale Halbwertszeit 4.6 ± 2.6 Stunden.(79) Der Anteil der Substanz im zentralen Kompartiment beträgt 7%.(79)

Die Plasmaproteinbindung von Etomidate beträgt ca. 75%.(54)

Etomidate wird schnell, hauptsächlich in der Leber abgebaut, wobei die Metabolisierung durch Hydrolyse der

Estergruppe erfolgt.(12) Es provoziert keine Freisetzung von Histamin (10,15) und zeigt keinen atemdepressorischen Effekt.(10,16,80) Auch sein Einfluß auf Herz und Kreislauf ist minimal.(10,11,13,16,41,58) Auch in Kombination mit Fentanyl zeigte Etomidate im Vergleich zu anderen intravenösen Kurznarkotika nur relativ geringe Kreislaufveränderungen.(24)

Die mittlere Dosierung zur intravenösen Narkoseeinleitung liegt bei 0.2 mg/kg Körpergewicht.(73)

Diese Dosierung wurde auch in der vorliegenden Studie verwendet.

Das Narkose- und Schlafprofil nach Etomidate wurde von mehreren Arbeitsgruppen exakt untersucht und dargestellt.(13,14,80)

Abbildung 8 und 9 zeigen die Vigilosomnogramme (Mittelwerte mit Standardabweichung) zweier Probandengruppen (n = 6), entnommen aus der Dissertation von Zach.(80) Gruppe a (Abbildung 8) erhielt 0.2 mg/kg KG Etomidate, Gruppe b (Abbildung 9) erhielt 0.3 mg/kg KG. Die Erstellung der Vigilosomnogramme erfolgte nach der unter 2.1.2.3. dargestellten Methodik der Auswertung des EEG's nach einer von Kugler modifizierten Klassifikation der Wachheitsgrade nach Loomis.(50)

Wie aus den Abbildungen zu ersehen ist, wird nach einer Latenzzeit von wenigen Sekunden (ca. 23 sec, Kreislaufzeit) nach Applikation von Etomidate in wenigen weiteren Sekunden die Schwelle B2/C0 und damit das Einschlafstadium überschritten. Ab Stadium C0 befinden sich die Probanden in Narkose (siehe 2.1.2.3.). Das

Stadium C0 wird erst wieder nach ca. 7.5 Minuten bei Gruppe a und ca. 9 Minuten bei Gruppe b unterschritten. Nach ca. 22 Minuten unterschreitet die Gruppe a (0.2 mg/kg KG) das Stadium B0 und tritt damit in einen Wachheitsgrad über, der nur noch als schläfrig zu bezeichnen ist. Dasselbe Stadium B0 wird von der Gruppe b (0.3 mg/kg KG) bereits nach ca. 13 Minuten unterschritten. Das Stadium A2 wird von Gruppe a nach ca. 22 Minuten, von Gruppe b nach ca. 15 Minuten erreicht. Nach einer persönlichen Mitteilung beruht dieses im Vergleich zur Gruppe b verspätete Durchschreiten der Schlafstadien der Gruppe a auf dem tiefen Nachschlaf eines einzigen Probanden. Die Induktion eines Nachschlafs durch Etomidate ist also durchaus möglich.

Ein etwaiger Potenzierungseffekt der Testsubstanzen durch das Kurznarkotikum hat jedoch keinen Einfluß auf das Ergebnis der Studie, da das Ausmaß der Potenzierung von der unterschiedlichen hypnotischen und analgetischen Wirkung der Testsubstanzen abhängig und somit Teil unserer Meßparameter ist.

Vigilanz

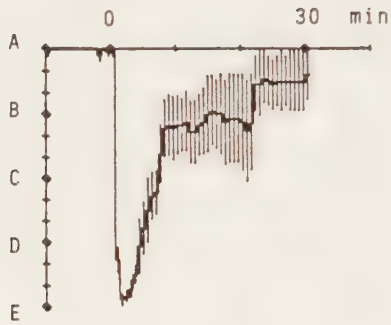


Abb. 8: Etomidate 0.2 mg/kg Körpergewicht (80)

Vigilanz

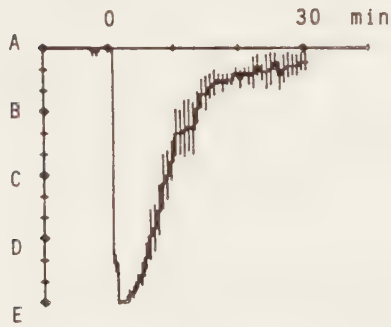


Abb. 9: Etomidate 0.3 mg/kg Körpergewicht (80)

2.2.2.2. Lysthenon

Lysthenon gehört zu den depolarisierenden Muskelrelaxantien und wird intravenös verabreicht. Es enthält Suxamethonium = Succinylbischolin.

Succinylbischolin reagiert genau wie Acetylcholin mit dem Rezeptor an der Muskelzelle. Da es durch die sehr spezifische Acetylcholinesterase kaum gespalten werden kann, verursacht es eine Dauerdepolarisation, so daß eine Muskelkontraktion nicht mehr möglich ist.

Die zur schonenden Intubation in der klinischen Anwendung erforderliche Relaxationsdosis beträgt ca. 1.0 mg/kg KG i.v.(73)

Succinylbischolin wird relativ schnell (in ca. 5-8 Minuten) durch die unspezifische Serumcholinesterase in das sehr schwach wirksame Succinylmonocholin und Cholin hydrolytisch gespalten.(10)

Succinylbischolin hat zu 80 % einen vagotropen Effekt auf Herzfrequenz und -rhythmus. Durch Vorgabe von Atropin oder nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien kann diese Nebenwirkung, die unter Umständen bis zur Asystolie geht, verhindert werden.(10,73) Eine weitere Nebenwirkung ist die mögliche Histaminfreisetzung. Succinylbischolin ist als guter Histaminliberator bekannt.(10) Außerdem kann eine akute Kaliumfreisetzung aus dem Skelettmuskel erfolgen. Sehr häufig klagen Patienten über einen anschließenden Muskelkater, der ca. 2 bis 3 Tage anhält.(38) Daher wurde Lysthenon mit einem nicht-depolarisierendem Muskelrelaxans, mit Pancuronium, kombiniert.

2.2.2.3. Pancuronium

Pancuronium enthält Pancuroniumbromid. Es gehört zu den nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien vom Typ des d-Tubocurarin. D-Tubocurarin ist der Wirkstoff von Curare, dem Pfeilgift der südamerikanischen Indios.

Pancuronium wirkt ebenso wie d-Tubocurarin durch kompetitive Hemmung des Acetylcholins an den nikotinartigen Rezeptoren. Dabei wirkt es etwa 5mal stärker als d-Tubocurarin.(41,73) Es wird im Gegensatz zu diesem unverändert renal ausgeschieden.(38)

Die übliche Dosierung von Pancuronium in der Klinik beträgt 0.05 bis 0.1 mg/kg Körpergewicht i.v. bzw. 4.0 - 7.0 mg Gesamtdosis für den Erwachsenen bei einer Wirkungsdauer von ca. 45 Minuten.(73)

Untersuchungen zeigten, daß Pancuronium kardial leichte vagolytische Wirkungen zeigt.(10) Es kommt zu einer leichten Zunahme von Herzfrequenz und IPW und so zu Blutdruckanstieg und höherem Herzminutenvolumen.

Auch für Pancuronium ist eine Histaminfreisetzung bekannt. Allerdings erfolgt diese sehr viel seltener.(10,73)

2.2.3. Dosierung der verwendeten Pharmaka

a) Fentanyl:	2.86 ng/kg KM	d.h. 0.2 mg/70 kg KM
b) Alfentanil:	0.027 mg/kg KM	d.h. 1.89 mg/70 kg KM
c) Etomidate:	0.2 mg/kg KM	d.h. 14 mg/70 kg KM
d) Lysthenon:	1.0 mg/kg KM	d.h. 70mg/70 kg KM
e) Pancuronium:	0.02 mg/kg KM	d.h. 1.4 mg/70 kg KM

2.3. Die Probandenauswahl

Die Untersuchung wurde mit freiwilligen männlichen Probanden durchgeführt. Ihr Durchschnittsalter betrug 24.33 Jahre (19-27 Jahre) und ihr Durchschnittsgewicht war 76.33 kg (58-94 kg).

Ihre Auswahl erfolgte nach folgenden Kriterien:

- Alter: 19-30 Jahre
- Gewicht: 50-95 kg
- keine pathologischen klinischen Befunde
- keine pathologischen Laborbefunde
- keine psychische Alteration
- keine momentane Behandlung mit Psychopharmaka oder Analgetika; das Behandlungsende mußte mindestens zwei Wochen zurückliegen
- keine spezifische Allergieanamnese
- keine Drogenanamnese

Die Einhaltung der Kriterien wurde wie folgt gewährleistet:

- Anamnesebogen (26 Fragen)
- Inspektion
- Routinelabor: Blutbild, Elektrolyte, Leber-,
Nierenwerte
- spezielle Diagnostik: EKG, EEG, Blutdruck

Es handelte sich bei den Probanden vorwiegend um Studenten, die gegen ein gebührendes Entgelt an den Experimenten teilnahmen. Sie wurden sowohl durch eine schriftliche Probandeninformation, sowie durch mündliche Aufklärung durch einen Arzt ausführlich über den Charakter der Versuche, die verwendeten Pharmaka, deren Wirkungen und Nebenwirkungen sowie etwaige Zwischenfälle informiert.

2.4. Experimentelles Design

Die Untersuchung wurde als randomisierte, prospektive, doppelt blinde Studie mit zwei unabhängigen Behandlungsgruppen zu je sechs Probanden durchgeführt.

Dem Untersuchungsblock gingen Pilotuntersuchungen voraus. Sie dienten der Optimierung des Versuchsaufbaues und -ablaufes. Die Meßwerte der Pilotuntersuchungen gingen nicht in die Auswertungen mit ein.

Randomisierungsplan:

Proband 1:	Fentanyl
(Proband 2:	Alfentanil)
Proband 3:	Fentanyl
Proband 4:	Alfentanil
Proband 5:	Alfentanil
Proband 6:	Alfentanil
Proband 7:	Fentanyl
Proband 8:	Alfentanil
Proband 9:	Alfentanil
Proband 10:	Fentanyl
Proband 11:	Fentanyl
Proband 12:	Alfentanil
Proband 13:	Fentanyl

Proband Nr.2 mußte aus der Studie genommen werden, da der Versuch aus Gründen unterbrochen werden mußte, die nicht auf das applizierte Pharmakon zurückgeführt werden konnten.

2.5. Versuchsanordnung

2.5.1. Messparameter

- a) EKG
- b) Blutdruck, nicht invasiv
- c) Herzfrequenz
- d) Fingerpuls
- e) Hauttemperatur
- f) Atemzugvolumen, Atemfrequenz
- g) Atemgaskonzentrationen (pO_2 , pCO_2)
- h) transcutane Blutgasmessung
- i) zusätzlich bei zwei Probanden:
arterielle Blutgase (pO_2 , pCO_2)
- k) Plasmaspiegel: Fentanyl bzw. Alfentanil
- l) Plasmaspiegel: Adrenalin/Noradrenalin
- m) EEG und Okulogramm
- n) Psychometrie

2.5.2. Messmethoden bzw. Messinstrumente

zu a) EKG

Das EKG wurde zur Überwachung der Probanden während des ganzen Versuchs aufgezeichnet. Dazu wurden drei Einmalelektroden auf der Brustwand aufgeklebt: zweiter ICR rechts 5 cm parasternal, zweiter ICR links Medioclavicularlinie, fünfter ICR links Medioclavicularlinie. Das so abgeleitete EKG wurde mit einem Gerät der Firma Siemens, dem "Sirecust 3040" verstärkt.

zu b) und c) Blutdruck/Herzfrequenz

Blutdruck und Herzfrequenz wurden alle 2 Minuten automatisch unblutig durch ein Gerät der Fa. Applied Medical Research (Dinamap) gemessen und digital angezeigt. Die Messung erfolgte nach dem oszillometrischem Prinzip. (60)

zu d) Fingerpuls (periphere Durchblutung)

Die periphere Durchblutung wurde durch ein indirektes Messverfahren im Verlauf beobachtet. Als Messgröße diente eine konstante Lichtquelle, die ein durchblutetes Gewebe durchstrahlt und deren Intensität sich proportional zur Durchblutung verändert. Zu diesem Zweck wurde über dem Fingernagel des linken Daumens eine Lichtquelle gleichbleibender Stärke befestigt und ihr genau gegenüber ein Photodetektor, der einem der Lichtintensität proportionalen elektrischen Strom erzeugte. Dieser wurde von einem "Sirecust" der Fa. Siemens registriert und angezeigt. Um den Lichtsensor vor unerwünschtem Licht zu schützen, wurde die Messvorrichtung mit einem schwarzen Fingerling abgedeckt.

zu e) Hauttemperatur

Am Mittelfinger der linken Hand wurde ein Temperaturfühler der Fa. Siemens befestigt. Die kontinuierlich gemessene Temperatur wurde vom "Sirecust 300" angezeigt und alle zwei Minuten von Hand in ein vorgefertigtes Messprotokoll übertragen.

zu f) Atemzugvolumen, Atemfrequenz

Während des gesamten Versuches trugen die Probanden eine

Atemmaske, die am Gesicht dicht abschloß. Die Zu- bzw. Ableitung der Atemgase erfolgte über ein Schlauchsystem. Im ableitenden Schenkel verhinderte ein Nichtrückatmungsventil die partielle Rückatmung. Mit einem der Maske vorgeschaltetem Blendenspirozeptor der Fa. Siemens wurde die Flußrate der strömenden Luft gemessen. Dieser Blendenspirozeptor arbeitet nach dem Prinzip der Staudruckmessung, wobei die Druckdifferenz gemessen wird. Sein linearer Meßbereich liegt bei einer Durchflußrate von 0-13 l/sec, die obere Grenzfrequenz bei 20 Hz, sein Fehlerbereich unter $\pm 2,5\%$ im linearen Meßbereich. Das Pneumotachogramm wurde mit einem Gerät der Fa. Siemens (Siregnost FD 10 S) kontinuierlich aufgezeichnet.(19)

zu g) Atemgaskonzentrationen (pO_2 , pCO_2)

Die Atemgaskonzentrationen wurden kontinuierlich durch Geräte der Fa. Erich Jäger bestimmt und digital angezeigt.

Die CO_2 -Messung erfolgte nach dem Prinzip der Infrarotabsorption. Der Meßbereich reichte von 0-10% CO_2 , die Ansprechzeit der Meßkammer für den Vollausschlag betrug 0,08 sec, die Meßgenauigkeit $\pm 0,2\%$ CO_2 .(32)

Die O_2 -Messung erfolgte durch die Messung des Partialdruckes in einer Brennstoffzelle mit Circoniumoxyd. Der von uns gewählte Meßbereich reichte von 11-21% O_2 , die Ansprechzeit der Zelle für den Vollausschlag betrug 0,05 sec, die Meßgenauigkeit $\pm 2\%$.(32)

zu h) transcutane Blutgasmessung

Die transcutane Blutgasmessung erfolgte mit dem TCM2-Sauerstoffmonitor und TCM20-TC-Kohlendioxidmonitor

der Fa. Radiometer Copenhagen. Das Prinzip beruht darauf, daß nach entsprechender Dilatation des subcutanen Kapillarbettes durch lokale Wärmeapplikation (44 Grad Celsius) die Blutgase durch die Haut an die Oberfläche diffundieren können, wo ihre Konzentration bestimmt werden kann. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen arteriellen und transcutanen Meßwerten, ein absoluter Wert bzw. eine allgemeingültige Umrechnungstformel läßt sich jedoch nicht angeben, so daß sich das Verfahren nur für die kontinuierliche Trendbeobachtungen eignet. (18)

zu i) Arterielle Blutgase (pO_2 , pCO_2), pH, Base-Excess
Zusätzlich zu unter g) und h) beschriebener Messungen wurden bei jeweils einem Probanden aus jeder Gruppe die arteriellen Blutgase direkt bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte hierfür aus der arteria radiālis des linken Armes zu zwanzig verschiedenen Zeitpunkten über die Versuchsdauer verteilt (siehe Versuchsplan, Abb.10). Mit heparinisierten Einmalspritzen wurden jeweils ca. 5 ml Blut entnommen. Die Analyse erfolgte mit dem Blood-Gas-Analyzer "ABL III" der Fa. Radiometer (Copenhagen).

zu k) Plasmaspiegel: Fentanyl/Alfentanil

Die venösen Blutabnahmen hierfür erfolgten mittels vorgefertigter heparinisierten Monovetten von je 10 ml zu sieben verschiedenen Zeitpunkten (siehe Versuchsplan, Abb.10). Das heparinisierte Blut wurde spätestens nach 30 Minuten zentrifugiert, 2 ml Plasma abpipettiert und sofort bis zum Versand auf -20 Grad Celsius tiefgefroren.

Die Plasmakonzentrationsbestimmung erfolgte mittels Radioimmunassays.

zu l) Plasmaspiegel: Adrenalin/Noradrenalin

Die Katecholaminbestimmung im Serum erfolgte durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie und elektrochemischem Detektor.(1)

zu m) EEG und Okulogramm

Die unipolare Ableitung des EEG's erfolgte an drei Punkten, frontopolar (Fp), zentral (C4), occipital (O2) über der dominanten Hemisphäre gegen eine Bezugselektrode am Ohrlappchen (A2). Das Okulogramm (rasche und langsame Augenbewegungen, vertikal und horizontal) wurde mit Hilfe eines Elektrodenpaares am linken und rechten Lidwinkel abgeleitet. Silber-Napf-Elektroden wurden mit Kollodium an den entsprechenden Stellen des Kopfes angeklebt und anschließend mit einer Elektrodencreme (Fa. Hellige) gerüllt. Registriert und graphisch dargestellt wurden die Biosignale mit einem "Accutrace"-EEG-Schreiber der Fa. Beckmann. Drei Kanäle der polygraphischen Darstellung wurden für das EEG genutzt, einer für das Okulogramm, einer für die Darstellung der Atembewegungen und einer für das EKG.

zu n) Psychometrie

Jeder Proband wurde mehrmals durch freies Interview und standardisierte Fragebögen auf sein subjektives Befinden hin befragt. Außerdem mußten die Probanden verschiedene Tests absolvieren, die Aufschluß auf die Konzentration, Geschicklichkeit, Feinmotorik und momentane geistige Leistungsfähigkeit erbrachten. Die Zeitpunkte zu denen diese Befragungen und Tests erfolgten, waren wie folgt:

1. ein bis zwei Tage vor dem Versuch
2. am Morgen des Versuchs, kurz vor Beginn
3. unmittelbar nach dem Versuch
4. 1 1/2 Stunden nach dem Versuch
5. mindestens einen Tag nach dem Versuch

Die Ergebnisse dieser psychometrischen Untersuchungen wurden in einer gesonderten Arbeit ausgewertet.(27)

zu o) weitere benutzte Geräte

Zur Eichung des Spirometers sowie zur kontrollierten Beatmung wurde ein Servo-Ventilator 900 B der Fa. Siemens Elema, Schweden benutzt.

Intubiert wurde mit einem oralen Endotracheal-Tubus der Marke Magill in den Größen Ch 34 bis 36. Auf das während der Pilotstudie bei einem Probanden verwendete xylocainhaltige Gleitmittel wurde bei der Hauptstudie verzichtet, da dieser Proband den Tubus deutlich länger toleriert hatte, als es mit der alleinigen Wirkung der Testsubstanzen zu vereinbaren gewesen wäre.

2.5.3. Dokumentation

a) Trend-Schreiber

Folgende Messgrößen wurden von einem 7-Kanal-Schreiber der Fa. Hellige auf Millimeterpapier aufgezeichnet (siehe Abb.12):

- Kanal 1: EKG
- Kanal 2: Fingerpuls (periphere Durchblutung)
- Kanal 3: leer
- Kanal 4: Atemzugvolumen (Spirogramm)
- Kanal 5: O₂-Konzentration des Atemgases
- Kanal 6: leer
- Kanal 7: CO₂-Konzentration des Atemgases

b) EEG-Schreiber

Mit dem EEG-Schreiber "Accutrace" der Fa. Beckmann, der 8 Kanäle besitzt (siehe Abb.13) wurden folgende Messgrößen aufgezeichnet:

- Kanal 1: EEG frontopolar
- Kanal 2: EEG zentral
- Kanal 3: EEG occipital
- Kanal 4: Okulogramm
- Kanal 5: Spirogramm
- Kanal 6: EKG
- Kanal 7: Fingerpuls
- Kanal 8: leer

c) Magnetbänder

Samtliche Biosignale, die mit dem Hellige- und

EEG-Schreiber dokumentiert wurden, wurden zusätzlich auf Magnetbänder aufgezeichnet. Es waren mit dem Hellige-Schreiber ein PCM-Bandgerät der Fa. Jehne & Reilhofer, mit dem EEG-Schreiber ein FM-Bandgerät der Fa. Bell & Howell gekoppelt.

d) Messprotokolle

Verschiedene Messdaten die digital angezeigt wurden, wurden in vorgefertigte Messprotokolle übertragen:

- Herzfrequenz
- Blutdruck: systolisch, diastolisch, Mitteldruck
- Hauttemperatur

2.5.4. Signifikanzberechnung

Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte nach dem U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney für den Vergleich zweier unabhängiger Gruppen m und n. Dieser Rangtest ist von der Verteilungsform der Stichproben unabhängig und kann auch auf nicht stetige Daten angewendet werden. Zur Berechnung der Prüfgröße U bringt man die (m+n)-Stichprobenwerte in eine gemeinsame aufsteigende Rangfolge, wobei zu jeder Rangzahl vermerkt wird, aus welcher der beiden Stichproben der zugehörige Wert stammt. Die Summe der auf Stichprobe 1 entfallenden Rangzahlen sei R1, die Summe der auf Stichprobe 2 entfallenden Rangzahlen sei R2.

$$U1 = m n + \frac{m (m + 1)}{2} - R1$$

$$U2 = m n + \frac{n (n + 1)}{2} - R2$$

$$U1 + U2 = m n$$

Die gesuchte Prüfgröße U ist der kleinere der beiden Werte U1 und U2. Die Nullhypothese (d.h. es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen) wird verworfen, wenn der berechnete U-Wert kleiner oder gleich einem kritischen wert ist, der aus vorgegebenen Tabellen für das jeweilige Signifikanzniveau entnommen werden kann.(64)

2.6. Versuchsablauf, Versuchsbeschreibung

Die Versuche fanden statt in der Zeit vom 28.1.82 - 26.2.82 im Labor der Anästhesieabteilung der Chirurgischen Poliklinik der Universität München.

Hinsichtlich der äußeren Bedingungen wie Räumlichkeiten, Uhrzeit, zeitlicher Ablauf, Beleuchtung, Temperatur und Geräuschkulisse herrschten für alle Probanden die gleichen Bedingungen.

Am Vortag des Versuchs erfolgte die Voruntersuchung mit Bestimmung der Laborwerte und Psychometrie.

Am Vorabend des Versuchs durften die Probanden keinen Alkohol zu sich nehmen. In der anschließenden Nacht sollten sie mindestens 7 Stunden geschlafen haben. Am Versuchsmorgen mußten sie nüchtern erscheinen, d.h. sie hatten vor dem Versuch mindestens 8 Stunden nichts gegessen und nichts getrunken. Sie hatten sich um 7.30 Uhr im Labor einzufinden. Es wurde sofort mit der Psychometrie begonnen, die ca. 90 Minuten benötigte. Ab 9.00 Uhr wurden die Probanden für den eigentlichen Versuch vorbereitet.

Als erstes wurden ihnen mit Kollodium die EEG-Napfelektroden an die jeweiligen Ableitungsstellen (siehe 2.5.1.) angeklebt. Anschließend mußten sie sich flach auf eine Liege legen. Jetzt wurden die EKG-Elektroden an den entsprechenden Brustwandstellen angeklebt (siehe 2.5.1.), sowie die Messfühler für Temperatur und periphere Durchblutung (linke Hand) und die Manschette für die unter 2.5.1. beschriebene nicht invasive Blutdruckmessung (rechter Oberarm) angebracht.

Die Gesichtsmaske wurde angepaßt und auf ihre Dichtheit überprüft. Das Spirometer wurde nun mit Hilfe des Servo-Ventilators, die Messgeräte für pO_2/pCO_2 wurden mit Hilfe eines Prüfgases geeicht. Sämtliche Geräte wurden bereits zwei Stunden vor Beginn des Versuchs eingeschaltet, um eine gleichbleibende Betriebstemperatur zu gewährleisten. Nun bekamen die Probanden zwei venöse Zugänge, je einen in die vena cubiti medialis links und rechts. Der rechte Zugang diente zur Applikation der Pharmaka, der linke zur Blutentnahme.

Zusätzlich wurde bei zwei Probanden (je einer pro Gruppe) ein arterieller Katheter in die arteria radialis sinistra gelegt, um Blutproben für die Bestimmung der arteriellen Blutgase zu entnehmen. Über einen Dreiwegehahn war an diesem arteriellem Katheter eine Spulvorrichtung angebracht, die physiologische Kochsalzlösung + Heparin unter 300 mm Hg Druck enthielt. Durch den rechten venösen Zugang, über den auch die Pharmakaapplikation erfolgte, wurde eine 5 % Glukoselösung mit Hilfe eines Infusomats kontinuierlich infundiert. Der linke venöse Zugang (für die Blutabnahme) wurde durch Nachspritzen einer physiologischen NaCl-Lösung + Heparin freigehalten.

Das Monitoring startete nun um ca. 10.30 Uhr mit einem 15 minütigen Vorlauf. In diesem Vorlauf war bereits eine CO_2 -Provokation enthalten. Diese und die folgenden CO_2 -Provokationen bestanden aus einem CO_2 -Luft-Gemisch, das 4 % CO_2 enthielt und den Probanden für jeweils genau 4 Minuten angeboten wurde. In diesem Zeitraum atmeten sie aus einem Plastiksack, der das exakt vorgemischte Gas enthielt und über eine Weiche in das lufzuführende Schlauchsystem der Atemmaske statt der Raumluft geschnallt werden konnte. Zum Zeitpunkt Null wurde die Prämedikation

injiziert. Die Prämedikation bestand aus 33 % der absoluten Dosis des zu testenden Pharmakons (Alfentanil bzw. Fentanyl). In der 8ten Minute wurde Pancuronium, in der 10ten Minute Etomidate und sofort im Anschluß die Prüfsubstanz (Alfentanil bzw. Fentanyl) verabreicht. In der 12ten Minute erhielten die Probanden Lysthenon und in der 13ten Minute wurden sie per oral intubiert. Ab jetzt wurden sie mit dem Servo Ventilator maschinell beatmet, bis die Spontanatmung wieder einsetzte. Das verabreichte Atemminutenvolumen richtete sich individuell nach der CO₂-Konzentration des endexpiratorischen Atemgases. Der Tubus wurde zu dem Zeitpunkt entfernt, in dem der Proband durch Zeichen zu verstehen gab, daß er ihn als störend empfand. Die Zeitpunkte der Blutentnahmen sind dem Versuchsplan (Abb.10) zu entnehmen. Es wurden jeweils 5 ml Blut entnommen. Beendet wurde der Hauptversuch nach der 75ten Minute (+ 15 Minuten Vorlauf). Er beinhaltete 4 CO₂-Provokationen (einschließlich Vorlauf). Im Anschluß an den Hauptversuch erfolgten zwei weitere CO₂-Belastungen. Die erste von ihnen begann in der 30ten Minute nach Beginn der letzten CO₂-Belastung des Hauptversuchs, die zweite in der 90ten Minute nach Beginn der letzten des Hauptversuchs.

Nach Beendigung des Monitorings wurden den Probanden die Elektroden und Venen- bzw. Arterienzugänge entfernt. Im Anschluß daran und zwischen den noch folgenden CO₂-Belastungen mußten sie bereits Fragebögen zum Befinden ausfüllen und psychometrische Tests absolvieren. Nach der letzten CO₂-Belastung hatten sie sich erneut der Psychometrie zu unterziehen. 6 Stunden nach der Applikation der Pharmaka wurden sie nach Hause entlassen.

2.7. Ethik und Sicherheit

Die verwendeten Substanzen befinden sich entweder im Handel oder sind vom Bundesgesundheitsamt entsprechend dem Arzneimittelgesetz zur klinischen Prüfung freigegeben. An der Prüfung durften nur freiwillige, männliche Probanden teilnehmen, die physisch und psychisch gesund waren. Dies wurde auf Grund der Einschluß- bzw. Ausschlußkriterien (siehe 2.3.) streng kontrolliert.

Die Probanden wurden über Ziel, Verlauf und Risiken der geplanten Arzneimittelpfung genau informiert.

Anschließend mußten sie eine Einverständniserklärung unterzeichnen.

Vom Beginn des Versuchs bis zur Entlassung der Probanden nach Hause war ein Arzt mit Erfahrung in der Intensiv- und Notfallmedizin anwesend.

Für eventuelle Zwischenfälle bzw. Schäden waren die Probanden mit DM 500 000 versichert.

Abb. 10: Versuchsplan

Abb. 11: Atemmaskensystem

Abb. 12: Hellige - Schreiber

(EKG, Fingerpuls, Pneumotachygramm,
O₂/CO₂-Konzentrationen)

Abb. 13: Accutrace - Schreiber

(EEG frontopolar, zentral, occipital,
Okulogramm, Pneumotachygramm, EKG,
Fingerpuls)

Medikation	Vorlauf	Prämedikation	Narkose	Überwachung nach der Narkose
Minuten CO ₂ Provo- kation mit 4%	-15 -11 bis -7 -----	Fentanyl bzw. Alfentanil Pancuronium Etomidat Fentanyl bzw. Alfentanil Lythionon Intubation 	0 8 10 12 13 15 18 19 27 2 nach Extub.	35 bis 39 43 50 bis 54 65 bis 69 75 95 bis 99 155 bis 159 ----- ----- ----- -----
Noradrenalin/ Adrenalin	1.		2. 3. 4.	
Plasmaspiegel	1.		2. 3. 4. 5.	6. 7.

Abb. 10: Versuchsplan

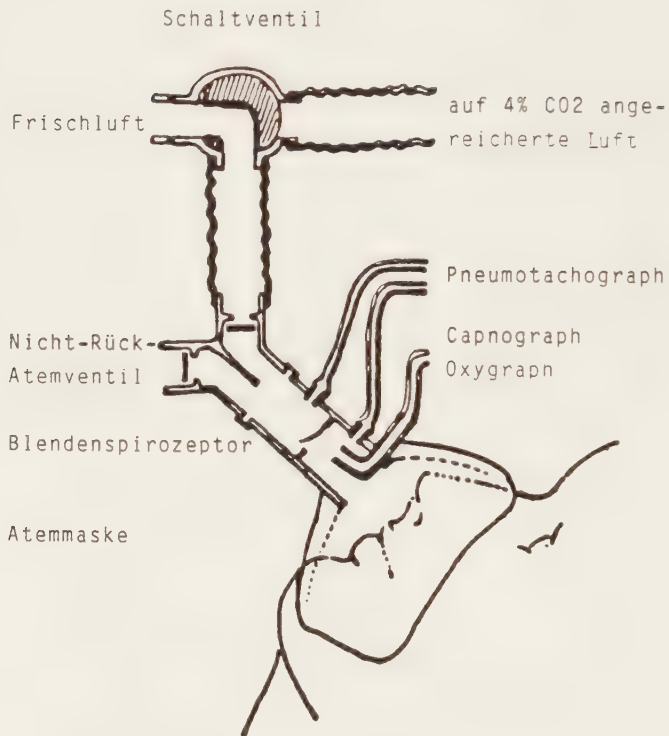


Abb. 11: Atemmaskensystem

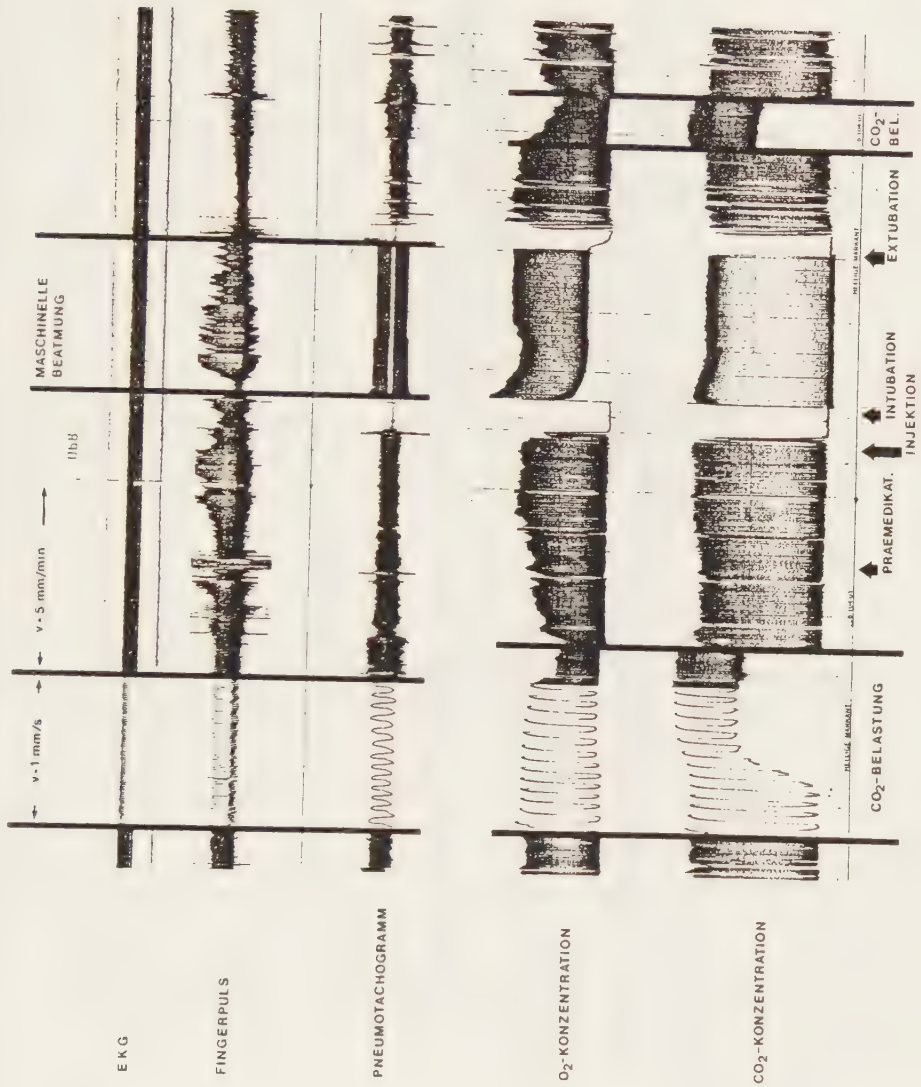


Abb. 12: Hellige-Schreiber (Legende siehe Seite 52)



Abb. 13: Accutrace-Schreiber (Legende siehe Seite 52)

3. Ergebnisse

3.1. Plasmaspiegel Fentanyl/Alfentanil

Die Verabreichung der Pharmaka erfolgte in der 10ten Minute. Die Prämedikation (1/3 der Gesamtdosis) erfolgte zum Zeitpunkt Null.

Die Blutproben zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen der beiden Pharmaka wurde zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

1. 13. Minute
2. 15. Minute
3. 19. Minute
4. 27. Minute
5. 43. Minute
6. 75. Minute

3.1.1. Fentanyl

Es wurden 2.86 ng/kg KM Fentanyl verabreicht. Dies entspricht ca. **0.20** mg/70 kg KM. Die Höhe der Plasmaspiegel zu den jeweiligen Meßzeitpunkten ist der Tabelle 2 zu entnehmen. Die graphische Darstellung der Einzelverläufe sowie der Mittelwerte zeigt Abbildung 14.

Betrachtet man den Kurvenverlauf der Mittelwerte so fällt

folgendes auf:

Die Konzentration des Fentanyl im Plasma der Probanden fällt initial stark ab. Nimmt man den Wert der ersten Messung in der 13ten Minute, drei Minuten nach Verabreichung der Hauptmedikation (2.94 ng/ml Plasma) als Ausgangswert, so ist die Konzentration bereits zwei Minuten später um 43 % auf 1.68 ng/ml gefallen. Nach weiteren vier Minuten, zur 19ten Minute des Hauptversuchs, ist sie um weitere 10 % auf 1.38 ng/ml gesunken. Von nun an fällt die Konzentrationskurve nur noch langsam ab, um sich asymptotisch der x-Achse zu nähern. In der 75ten Minute zeigt die Plasmakonzentration noch 0.62 ng/ml, d.h. 21 % des Ausgangswertes.

Die Halbwertszeiten wurden durch das unter 2.1.1. beschriebene graphische Verfahren ermittelt. Die Halbwertszeit für die schnelle λ_1 -Phase betrug für Fentanyl 1.4 Minuten. Die Halbwertszeit für die langsame λ_2 oder Eliminationsphase betrug für Fentanyl 54 Minuten.

3.1.2. Alfentanil

Es wurden 0.027 mg/kg KM Alfentanil verabreicht.

Die Höhe der Plasmaspiegel zu den jeweiligen Meßzeitpunkten ist der Tabelle 2 zu entnehmen. Die graphische Darstellung der Einzelverläufe sowie der Mittelwerte zeigt Abbildung 15.

Betrachtet man den Kurvenverlauf der Mittelwerte so ergibt

sich folgendes:

Die Konzentrationskurve des Alfentanils im Plasma der Probanden fällt initial ebenfalls stark ab. Nimmt man den Wert der ersten Messung in der 13ten Minute, drei Minuten nach Verabreichung der Hauptmedikation, (137.3 ng/ml Plasma) als Ausgangswert, so ist die Konzentration zwei Minuten später um 8.7 % auf 125.4 ng/ml gesunken. Nach weiteren vier Minuten, zur 19ten Minute des Hauptversuchs ist die Konzentration um weitere 8.5 % auf 100 ng/ml gefallen. Nochmals acht Minuten später beträgt sie 79.56 ng/ml, d.h. sie ist um weitere 14.8 % des Ausgangswertes gefallen. In der 27ten Minute zeigt die Plasmakonzentration noch 35.75 ng/ml, d.h. 26 % des Ausgangswertes.

Die Halbwertszeiten wurden ebenfalls nach dem unter 2.1.1. beschriebenen graphischen Verfahren ermittelt. Die Halbwertszeit für die initiale schnelle λ_1 - Phase betrug für Alfentanil 2 Minuten. Die Halbwertszeit für die langsame λ_2 - oder Eliminationsphase betrug für Alfentanil 42 Minuten.

Plasmakonzentrationen		Fentanyl (ng/ml)					
t (min)	Leerwert	3	4	8	16	32	64
Proband Nr. 1	0	2,74	1,54	1,19	0,97	0,83	fehlt
3	0	4,36	3,21	1,73	1,56	1,28	0,88
7	0,004	4,32	0,85	0,70	0,94	0,53	0,31
10	0,004	0,66	0,71	1,53	1,39	0,87	0,86
11	0,008	2,68	2,09	1,51	0,71	0,74	0,60
13	0,004	2,87	1,67	1,62	1,38	1,20	0,47
$\bar{x}$	0,003	2,94	1,68	1,38	1,16	0,91	0,62
s	0,003	1,36	0,91	0,38	0,33	0,28	0,25

Plasmakonzentrationen		Alfentanil (ng/ml)					
Proband Nr. 4	0,056	111,64	95,01	73,18	64,58	55,22	28,43
5	0,052	108,30	103,13	96,82	66,58	57,38	31,99
6	0,104	140,30	116,26	92,45	70,86	51,54	26,14
8	0,052	159,95	139,15	109,24	95,14	72,06	53,73
9	0,092	156,25	134,35	114,26	81,93	55,61	25,56
12	0,066	147,83	165,03	114,51	98,27	94,65	48,68
$\bar{x}$		137,3	125,4	100	79,56	64,41	35,75
s		22,31	25,84	16,01	14,6	16,43	12,28

Tabelle 2: Verlauf der Plasmakonzentrationen
Fentanyl/Alfentanil

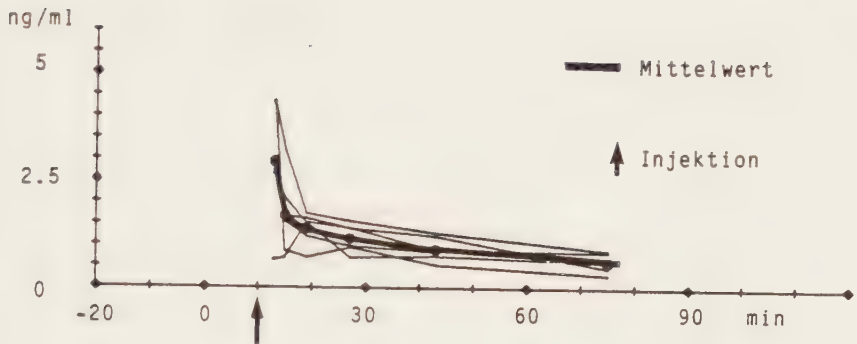


Abb. 14: Plasmakonzentration Fentanyl (6 Probanden)

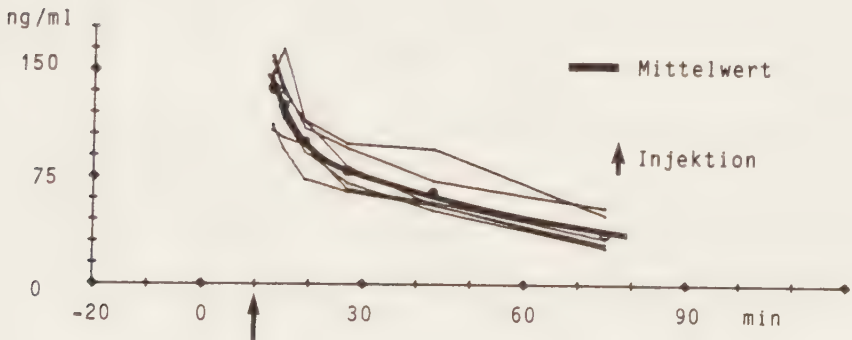


Abb. 15: Plasmakonzentration Alrentanil (6 Probanden)

3.2. CO₂-Konzentration des endexpiratorischen Atem- gases während den CO₂-Belastungen von 4 % CO₂- Gehalt der Inspirationsluft (für 4 Minuten)

Die Tabellen 3 und 4 zeigen die Werte, die direkt aus den Originalkurven ausgemessen wurden. Die Korrektur einer etwaigen Drift erfolgte nach dem unter 2.1.2.1. beschriebenen Verfahren.

	CO ₂ -Belastung					
	0.	1.	2.	3.	4.	5.
Proband 1	6.94	7.90	7.44	7.53	7.35	7.42
Proband 3	6.45	7.05	7.14	7.08	6.70	6.57
Proband 7	5.92	6.40	6.57	6.65	6.44	6.40
Proband 10	6.48	6.92	6.85	6.86	6.97	6.93
Proband 11	6.34	7.03	7.01	6.76	6.52	6.63
Proband 13	6.60	-	6.98	7.12	6.86	6.90
Mittelwert	6.46	7.06	7.00	7.00	6.81	6.81
Prozent	100	109.29	108.36	108.36	105.42	105.42

Tabelle 3: Fentanyl, endexpiratorische CO₂-Konzentration (in Vol %) während den inspiratorischen CO₂-Belastungen (4 % CO₂)

Zeile 2 bis 7: Probanden; Zeile 8: Mittelwert

Zeile 9: Darstellung des Mittelwertes in % des Ausgangswertes (Ausgangswert gleich 100 %)

CO₂-Belastung

	0.	1.	2.	3.	4.	5.
Proband 4	6.63	7.28	6.95	6.83	6.89	6.49
Proband 5	6.36	-	6.97	6.83	6.77	6.60
Proband 6	6.26	7.19	6.87	6.76	6.75	6.59
Proband 8	6.48	6.98	7.13	7.21	7.14	6.78
Proband 9	6.45	7.27	7.10	6.86	6.80	6.80
Proband 12	6.82	8.06	7.76	7.73	7.18	6.96
Mittelwert	6.50	7.36	7.13	7.04	6.92	6.70
Prozent	100	113.23	109.69	108.31	106.46	103.08

Tabelle 4: Alfentanil, endexpiratorische CO₂-Konzentration (in Vol %) während den inspiratorischen CO₂-Belastungen (4 % CO₂)
 Zeile 2 bis 7: Probanden; Zeile 8: Mittelwert
 Zeile 9: Darstellung des Mittelwertes in % des Ausgangswertes (Ausgangswert gleich 100 %)

Den Ausgangswert erhielt man durch eine CO₂-Belastung während des Vorlaufs, ohne irgendwelche Medikation. Diese wurde "Nullte Belastung" genannt. Die erste Belastung erfolgte 35 Minuten nach Beginn des Versuches, die zweite Belastung 50 Minuten, die dritte Belastung 65 Minuten, die vierte Belastung 95 Minuten und die fünfte Belastung 155 Minuten nach Beginn.

Betrachtet man die Werte der Tabelle 3 (Fentanylgruppe),

so sieht man eine deutliche Erhöhung der endexpiratorischen CO₂-Konzentrationen des Atemgases während den CO₂-Belastungen nach Injektion des Pharmakons gegenüber der des Vorlaufes ohne Pharmakon.

Auch die Tabelle 4 (Alfentanilgruppe) zeigt eine deutliche Erhöhung der endexpiratorischen CO₂-Konzentrationen des Atemgases während den CO₂-Belastungen nach Injektion des Pharmakons gegenüber denen des Vorlaufes ohne Pharmakon.

Die Mittelwerte der CO₂-Belastung ohne Pharmakon sind nahezu identisch. Die Streuung beträgt 0.04 Vol.% CO₂, dies entspricht einer Differenz von 0.27 mm Hg (Umrechnungsmodalitäten siehe 2.1.2.1.). Um die Mittelwerte der beiden Gruppen genauer vergleichen zu können, erfolgte eine Relativdarstellung: Der erste Wert (nullte CO₂-Belastung ohne Pharmakon) wurde als Ausgangswert gleich 100 % gesetzt. Alle anderen Werte wurden in % des Ausgangswertes dargestellt. Das Ergebnis zeigt uns die jeweils letzte Zeile der Tabellen 3 und 4.

Graphisch dargestellt in Abbildung 16 wird der Unterschied der beiden Kollektive besonders deutlich.

Die durch eine Ausgleichsgerade korrigierten Werte wurden aus der Abbildung 16 ausgemessen und in der Tabelle 5 aufgeführt.

	CO ₂ -Belastung					
	0.	1.	2.	3.	4.	5.
Fentanyl	100	109.8	108.5	107.3	105.5	104.1 %
Alfentanil	100	112.7	110.1	108.3	106.0	103.5 %

Tabelle 5: Aus der Abb. 16 ausgemessene endexpiratorische CO₂-Konzentrationen der Atemgase der Fentanyl/Alfentanilgruppe während den inspiratorischen CO₂-Belastungen, Mittelwerte dargestellt in % vom Ausgangswert (Ausgangswert gleich 100 %)

Die Verabreichung der Pharmaka erfolgte in der 10ten Minute. Der Ausgangswert (100 %) entspricht in der Abb. 16 der x-Achse. Die erste inspiratorische CO₂-Belastung nach der Injektion der Pharmaka erfolgte in der 35ten Minute des Hauptversuchs.

Zu diesem Zeitpunkt ist die Atemdepression durch Alfentanil bedingt stärker ausgeprägt als die Atemdepression durch Fentanyl bedingt. Wie aus Abbildung 1b und Tabelle 5 hervorgeht tolerierte die Alfentanilgruppe nach Verabreichung des Pharmakons eine um 12.7 % höhere arterielle CO₂-Konzentration als vorher. Die Fentanylgruppe hingegen tolerierte eine um 9.8 % höhere CO₂-Konzentration. Dies entspricht einer Differenz von 2.9 %. Zum Zeitpunkt der vierten CO₂-Belastung, 95 Minuten nach Beginn des Hauptversuchs tolerierte die Fentanylgruppe noch eine um 5.5 % höhere, die Alfentanilgruppe eine um 6 % höhere arterielle CO₂-Konzentration als ohne Pharmakon. Die Differenz beträgt nur noch 0.5 %. In der 124ten Minute

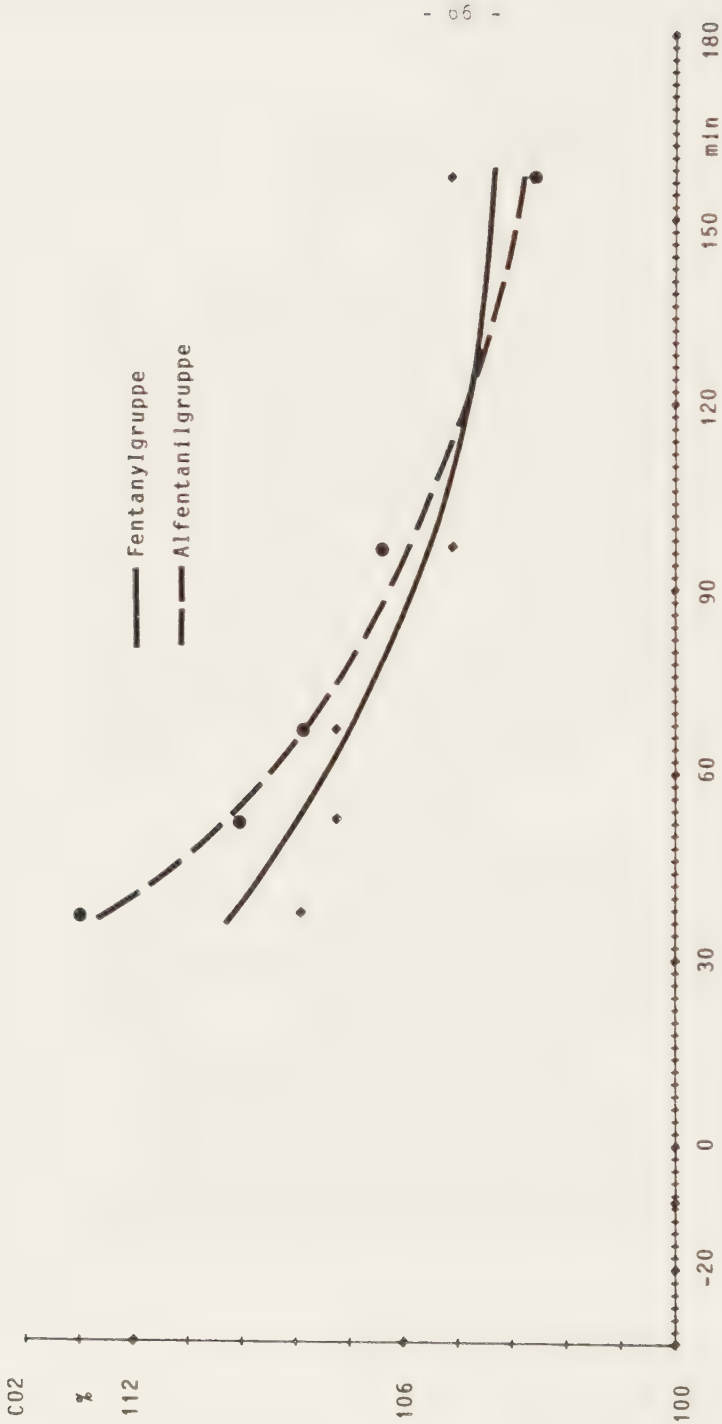


Abb. 16 Endexpiratorische CO₂-Konzentration des Atemgases während den CO₂-Belastungen (inspiratorische CO₂-Konzentration von 4 %), dargestellt in Prozent vom Ausgangswert (Werte des Vorlaufs ohne Pharmaka als Ausgangswert gleich 100 %)

nach Beginn schneiden sich die Kurven. Zu diesem Zeitpunkt tolerierten beide Gruppen eine um 4.4 % erhöhte arterielle CO₂-Konzentration. Während der letzten CO₂-Belastung, 155 Minuten nach Beginn tolerierte die Fentanylgruppe eine um 4.1 % erhöhte, die Alfentanilgruppe eine um 3.5 % erhöhte arterielle CO₂-Konzentration. Die Differenz beträgt -0.6 %. Ab dem Schnittpunkt der Kurven in der 124ten Minute tolerierte die Fentanylgruppe die höheren CO₂-Konzentrationen. Beide Kollektive tolerierten jedoch noch immer einen Wert, der deutlich über dem Ausgangswert liegt.

3.3. Analgesie

Wie unter 2.1.2.2. bereits beschrieben, versucht diese Studie mittels verschiedener Parameter Rückschlüsse auf die durch Alfentanil hervorgerufene Analgesie zu ziehen. Als Bezugsgröße wird das hinlänglich bekannte Fentanyl benutzt. Als Stressor fungiert ein Endotrachealtubus.

Indirekte Parameter für das Ausmaß der Analgesie sind zum einen die Plasmakonzentrationen der sogenannten Stresshormone Noradrenalin und Adrenalin, zum anderen die stressbedingten Veränderungen der Kreislaufparameter. Ferner korreliert bei Opiaten die Atemdepression mit der analgetischen Potenz.

Als direkter Parameter wird die Zeit gewertet, während der die Probanden den Endotrachealtubus tolerierten. Diese Zeiten der einzelnen Probanden der beiden Testgruppen für Fentanyl und Alfentanil sowie die entsprechenden

Mittelwerte sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Betrachtet man die Extremwerte der beiden Gruppen, so dauerte bei der Fentanyl-Gruppe die kürzeste Intubationsphase 7 Minuten, die längste 20 Minuten 50 Sekunden. Die Extremwerte der Alfentanil-Gruppe lauten 7 Minuten 10 Sekunden und 23 Minuten 15 Sekunden.

Der Mittelwert beträgt für die Fentanyl-Gruppe 12.06 Minuten, für die Alfentanil-Gruppe 12.4/ Minuten. Die Differenz der beiden Mittelwerte ergibt 0.41 Minuten, dies entspricht 24.6 Sekunden.

a) Fentanyl-Gruppe

Proband	Dauer
Nr. 1	13 min 30 sec
Nr. 3	20 min 50 sec
Nr. 7	7 min
Nr. 10	13 min 10 sec
Nr. 11	9 min 45 sec
Nr. 13	8 min 5 sec

Mittelwert 12.06 min

b) Alfentanil-Gruppe

Proband	Dauer
Nr. 4	10 min 55 sec
Nr. 5	23 min 15 sec
Nr. 6	7 min 10 sec
Nr. 8	11 min
Nr. 9	15 min
Nr. 12	7 min 30 sec

Mittelwert 12.4/ min

Tabelle 6: Dauer der Intubation in Minuten, Mittelwerte
a) Fentanyl-Gruppe b) Alfentanil-Gruppe

3.4. Plasmaspiegel Noradrenalin/Adrenalin

Die Blutentnahmen für die Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin erfolgten zu folgenden 4 Zeitpunkten:

1. - 15. Minute (zu Beginn des Vorlaufs)
2. 15. Minute (2 Minuten nach Intubation)
3. 18. Minute (5 Minuten nach Intubation)
4. 2 Minuten nach Extubation

Die erste Bestimmung erfolgte zu Beginn des Vorlaufes und diente als sogenannter Leerwert.

Die Werte, die sich für Adrenalin und Noradrenalin ergaben, zeigen die Tabellen 7 und 8 für Fentanyl und die Tabellen 9 und 10 für Alfentanil. Die Abnahmen 1 - 4 erfolgten zu den oben im Text angegebenen Zeitpunkten.

Um die Mittelwerte der beiden Kollektive trotz unterschiedlichen Ausgangswerten vergleichen zu können, wurden die Relativverläufe berechnet: der jeweilige Ausgangswert wurde gleich 100 % gesetzt und die weiteren Werte in Prozent des Ausgangswertes dargestellt. Das Ergebnis dieser Rechenoperation zeigt die jeweils letzte Zeile der Tabellen 7 bis 10.

Auf eine graphische Darstellung im Sinne eines Kurvenverlaufs wurde auf Grund der wenigen Abnahmezeitpunkte verzichtet.

Abnahme	1	2	3	4
Proband 1	154	197	202	323
Proband 3	95	261	97	139
Proband 7	218	213	455	380
Proband 10	320	258	186	196
Proband 11	212	310	335	335
Proband 13	235	300	253	170
Mittelwert	205.6	256.5	254.6	257.1 pg/ml
Standardabweichung	76.21	45.18	125.6	100.7
Prozent	100	124.8	123.8	125.1

Tabelle 7: Noradrenalin Plasmaspiegel der Fentanylgruppe; letzte Zeile: Darstellung des Mittelwertes in Prozent des Ausgangswertes

Abnahme	1	2	3	4
Proband 1	20	62	40	114
Proband 3	54	37	26	97
Proband 7	55	333	1163	256
Proband 10	29	68	36	49
Proband 11	25	160	168	83
Proband 13	30	21	30	58
Mittelwert	35.5	113.5	243.8	109.5 pg/ml
Standardabweichung	15.13	117.8	453.5	75.7
Prozent	100	319.7	686.8	308.5

Tabelle 8: Adrenalin Plasmaspiegel der Fentanylgruppe
letzte Zeile: Darstellung des Mittelwertes
in Prozent des Ausgangswertes

Abnahme	1	2	3	4
Proband 4	314	246	229	280
Proband 5	240	229	194	284
Proband 6	302	533	762	663
Proband 8	280	458	403	300
Proband 9	217	152	139	168
Proband 12	307	229	298	464
Mittelwert	276.6	307.8	337.5	359.8 pg/ml
Standardabweichung	39.67	150.8	221.0	176.2
Prozent	100	111.3	122.0	130.1

Tabelle 9: Noradrenalin Plasmaspiegel der Alfentanilgruppe; letzte Zeile: Darstellung des Mittelwertes in Prozent des Ausgangswertes

Abnahme	1	2	3	4
Proband 4	22	48	49	86
Proband 5	36	14	30	60
Proband 6	39	428	1204	436
Proband 8	28	339	169	106
Proband 9	30	24	30	35
Proband 12	31	68	157	169
Mittelwert	31.0	153.5	273.1	148.6 pg/ml
Standardabweichung	6.0	181.3	460.2	147.9
Prozent	100	495.2	881.0	479.4

Tabelle 10: Adrenalin Plasmaspiegel der Alfentanilgruppe; letzte Zeile: Darstellung des Mittelwertes in Prozent des Ausgangswertes

Vergleicht man die Werte der Tabellen 7 bis 10, so fällt folgendes auf:

3.4.1. Noradrenalin (Tabelle 7 und 9)

Die Plasmaspiegel an Noradrenalin der Fentanyl-Gruppe sind zwei Minuten nach der Intubation im Mittel um 24.8 % angestiegen, die der Alfentanil-Gruppe um 11.3 %.

Fünf Minuten nach der Intubation zeigt die Fentanyl-Gruppe einen durchschnittlichen Plasmaspiegel, der um 23.8 % gegenüber dem Ausgangswert erhöht ist, die Alfentanil-Gruppe zeigt einen um 22.0 % erhöhten Plasmaspiegel.

Zwei Minuten nach der Extubation ist der Plasmaspiegel der Fentanyl-Gruppe um 25.1 % erhöht, der der Alfentanil-Gruppe um 30.1 %.

3.4.2. Adrenalin (Tabelle 8 und 10)

Der Adrenalin-Plasmaspiegel der Fentanyl-Gruppe ist zwei Minuten nach der Intubation durchschnittlich um 219.7 % angestiegen, der der Alfentanil-Gruppe um 395.2 %.

Fünf Minuten nach der Intubation zeigt die Fentanyl-Gruppe einen Adrenalin-Plasmaspiegel, der im Mittel um 586.8 % gegenüber dem Ausgangswert erhöht ist, die Alfentanil-Gruppe zeigt einen um 781.0 % erhöhten Plasmaspiegel.

Zwei Minuten nach der Extubation ist der Adrenalin Spiegel der Fentanyl-Gruppe um 208.5 % erhöht, der der Alfentanil-Gruppe um 379.4 %.

3.5. Kreislaufparameter

In den folgenden Abschnitten werden für alle erfaßten Kreislaufparameter die Verläufe der Mittelwerte der beiden Gruppen dargestellt. Die Einzelwerte der jeweiligen Probanden sind den entsprechenden Tabellen zu entnehmen. Um die Gruppen vergleichen zu können, wurde als jeweiliger Ausgangswert der Durchschnitt der ersten fünf Messungen des Vorlaufs gewählt, als Schlußwert der Durchschnitt der fünf letzten Messungen, in denen von keinem der Probanden ein Wert fehlt. Dies sind in beiden Gruppen die Messungen von der 64ten bis zur 72ten Minute. Ferner verdienen die Spitzenwerte besondere Beachtung. Alle diese Werte werden außerdem in Prozent des Ausgangswertes dargestellt, um den Vergleich der Gruppen trotz unterschiedlicher Ausgangswerte zu erleichtern.

3.5.1. Blutdruck

Der Blutdruck wurde wie unter 2.5.2.b dargestellt fortlaufend unblutig gemessen. Es wurden der diastolische, der systolische und der mittlere Blutdruck aufgezeichnet.

3.5.1.1. Systolischer Blutdruck

In der Abbildung 17 sind die Verläufe des systolischen Blutdrucks aller Probanden der Fentanyl-Gruppe, in der Abbildung 18 die Verläufe der Probanden der Alfentanil-Gruppe dargestellt. Zusätzlich sind in beiden Kurven die Mittelwerte deutlich hervorgehoben. Tabelle 11 und 12 zeigen die Einzelwerte.

Die Ausgangswerte der beiden Kollektive sind sehr ähnlich. Der systolische Blutdruck der Fentanyl-Gruppe besitzt einen Ausgangswert von 129.3 mm Hg, die Alfentanil-Gruppe 130.7 mm Hg.

Die Fentanyl-Gruppe besitzt ihren ersten Spitzenwert von 153 mm Hg (118.3 % des Ausgangswertes) in der 20ten Minute, d.h. sieben Minuten nach der Intubation. Ihr zweiter Spitzenwert ist in der 26ten Minute mit 153.5 mm Hg (118.7 %).

Die Alfentanil-Gruppe zeigt den ersten Spitzenwert von 159.2 mm Hg (121.8 % des Ausgangswertes) in der 18ten Minute, fünf Minuten nach der Intubation. Ihr zweiter Spitzenwert ist in der 24ten Minute mit 147.2 mm Hg (112.6 %).

Der systolische Wert gegen Schluß des Hauptversuchs beträgt bei der Fentanyl-Gruppe 134.4 mm Hg (103.9 % des Ausgangswertes), bei der Alfentanil-Gruppe 120.5 mm Hg (92.2 % des Ausgangswertes).

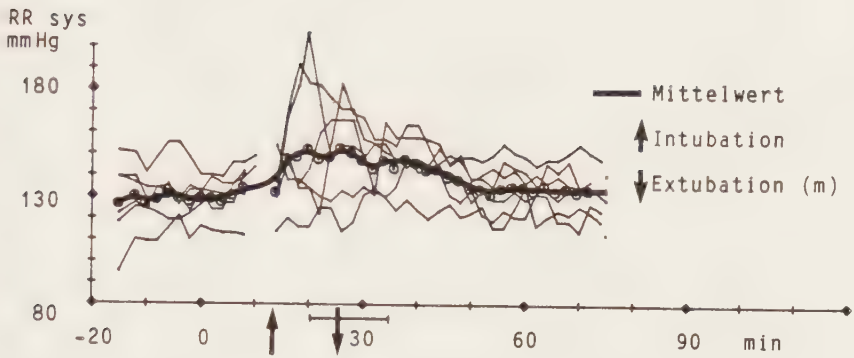


Abb. 17 Systolischer Blutdruck der sechs Probanden der Fentanylgruppe

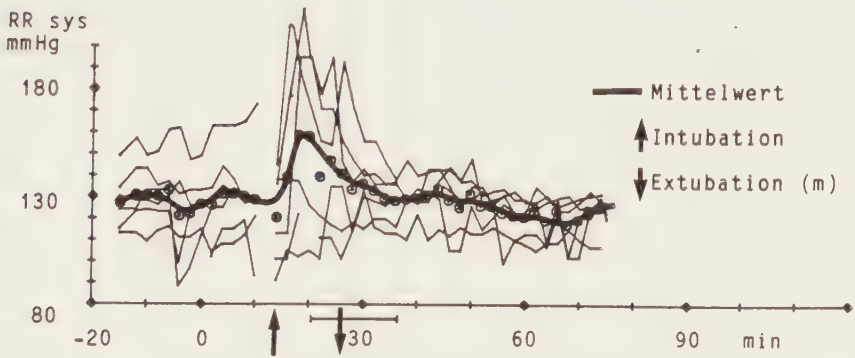


Abb. 18 Systolischer Blutdruck der sechs Probanden der Alfentanilgruppe

	1	2	7	10	11	12		
-15	122	151	139	95	118	139	127.7	19.92
-12	127	150	136	116	125	139	131.1	13.73
-10	124	141	134	109	125	129	127	10.82
-8	122	143	134	109	134	129	129.3	17.1
-6	119	155	131	115	135	136	131.8	14.23
-4	119	155	129	121	130	126	130	12.99
-2	122	148	135	110	123	133	128.5	17.09
0	126	140	132	116	133	133	130	8.102
2	130	140	139	114	124	132	129.9	9.766
4	127	139	136	113	124	131	129.3	9.33
6	127	146	136	117	136	131	131.5	11.37
8	141	146	142	112	139	131	135.1	12.38
10	n	149	n	n	144	n	142.5	7.525
12	n	n	n	n	n	n		
14	154	n	130	114	137	130	137	14.45
16	128	150	167	120	171	146	149.8	18.26
18	138	134	182	116	192	136	145.1	30.17
20	134	134	208	116	183	143	157	34.37
22	122	130	173	125	182	160	148.6	25.27
24	155	128	147	125	176	166	149.5	20.36
26	183	133	154	114	171	166	157.5	25.74
28	169	130	154	119	171	166	151.3	22.3
30	167	135	150	131	157	148	148	13.44
32	157	131	133	134	155	155	144.1	12.65
34	157	165	130	130	151	155	148	14.66
36	154	159	135	124	148	147	144.7	12.65
38	164	158	148	129	144	149	148.6	12.39
40	164	158	145	124	148	142	146.6	13.92
42	154	157	142	120	145	142	143.3	13.04
44	143	155	142	124	153	146	143.8	11.05
46	142	145	131	127	146	150	140.1	9.108
48	138	149	128	121	150	147	138.8	12.03
50	128	149	134	123	138	139	135.1	9.108
52	133	147	122	126	141	139	134.6	9.479
54	129	150	119	116	144	135	132.1	13.49
56	129	155	124	116	140	147	135.1	14.74
58	133	151	121	125	143	144	136.1	11.77
60	129	149	121	135	137	142	135.5	9.792
62	132	145	132	117	141	136	133.8	9.703
64	146	148	131	121	137	133	136	10.03
66	142	148	119	124	140	129	133.6	11.36
68	147	151	110	122	136	134	134.8	12.85
70	135	155	114	126	135	134	133.1	13.43
72	135	151	127	123	138	132	134.7	9.791
74	131	148	124	119	n	n	130.5	12.66
75	129	n	n	n	141	113	127.6	14.04

Tabelle 11: Systolischer Blutdruck der sechs Probanden der Fentanylgruppe
 Zeile 1 Randomisierungs-Nr. Spalte 1 Messzeitpunkte (Minuten)
 Spalte 2 bis 7 Einzelwerte Spalte 8 Mittelwerte
 Spalte 9 Standardabweichung n = kein Messwert

	4	5	6	8	9	12		
-15	115	130	149	134	115	124	127.5	13.32
-12	115	128	157	143	123	124	131.3	15.9
-10	159	128	149	143	124	133	131	14.24
-8	114	126	151	135	123	133	130.3	12.61
-6	116	130	161	137	123	133	133.3	15.47
-4	111	137	162	131	99	88	121.3	27.23
-2	111	126	147	133	123	96	122.6	17.64
0	115	126	149	133	n	111	126.8	15.17
2	104	130	163	134	102	125	126.3	22.4
4	108	135	163	144	115	125	131.6	20.13
6	108	131	163	138	115	134	131.5	19.31
8	112	134	165	128	119	127	130.3	18.34
10	121	129	173	n	93	126	128.8	28.7
12	n	n	n	n	n	n		
14	91	138	176	145	101	113	120.6	22.15
16	105	138	176	204	101	113	139.5	42.11
18	102	137	211	188	122	195	159.1	44.59
20	105	126	195	172	n	195	158.6	41.12
22	101	121	171	156	111	178	139.6	32.81
24	135	117	171	154	111	195	147.1	32.46
26	135	114	156	193	101	146	140.8	32.61
28	114	118	147	171	114	137	133.5	22.81
30	134	115	140	156	130	143	136.3	13.75
32	116	120	141	156	128	136	132.8	14.72
34	117	120	136	146	126	136	129.5	12.09
36	113	116	137	138	130	136	128.3	11.11
38	110	129	n	147	130	129	129	13.09
40	122	134	128	140	127	127	129.6	6.345
42	110	131	128	142	132	143	131	11.96
44	115	136	138	143	129	143	134	10.65
46	112	133	144	143	105	135	128.6	16.35
48	116	129	138	137	105	125	125	12.72
50	113	129	148	138	126	135	131.5	11.87
52	113	133	128	131	115	135	125.8	9.474
54	116	127	129	133	121	127	125.5	6.058
56	113	131	131	134	127	99	122.5	13.7
58	110	123	133	129	123	110	121.3	9.563
60	108	123	128	129	123	113	120.6	8.406
62	105	135	128	125	128	113	122.3	11.12
64	109	130	131	128	109	107	119	11.74
66	109	124	126	130	129	123	123.5	7.609
68	115	124	128	131	102	102	117	12.8
70	110	128	130	125	102	121	119.3	11.05
72	137	133	131	126	125	121	123.8	9.304
74	107	128	132	n	130	128	125	10.19
75	n	128	n	121	120	123	127	3.559

Tabelle 12: Systolischer Blutdruck der sechs Probanden der Alfentanilgruppe
 Zeile 1 Randomisierungs-Nr. Spalte 1 Messzeitpunkte (Minuten)
 Spalte 2 bis 7 Einzelwerte Spalte 8 Mittelwerte
 Spalte 9 Standardabweichung n = kein Messwert

3.5.1.2. Diastolischer Blutdruck

In der Abbildung 19 sind die Verläufe des diastolischen Blutdrucks aller Probanden der Fentanyl-Gruppe, in der Abbildung 20 die der Probanden der Alfentanil-Gruppe dargestellt. Zusätzlich sind in beiden Kurven die Mittelwerte deutlich hervorgehoben. Tabelle 13 und 14 zeigen die Einzelwerte.

Der Ausgangswert des diastolischen Blutdrucks ist für die Fentanyl-Gruppe 70.5 mm Hg, für die Alfentanil-Gruppe 67.4 mm Hg.

Die Fentanyl-Gruppe besitzt ihren ersten Spitzenwert mit 88.3 mm Hg (125.3 % des Ausgangswertes) in der 20ten Minute, d.h. sieben Minuten nach der Intubation. Sie besitzt zwar in der 14ten Minute bereits einen Spitzenwert, der jedoch nicht zu verwerten ist, da zu diesem Meßzeitpunkt bei einem Probanden kein Wert vorliegt. Einen zweiten Spitzenwert zeigt die Fentanyl-Gruppe in der 24ten Minute mit 88 mm Hg (124.8 %).

Die Alfentanil-Gruppe besitzt ihren ersten Spitzenwert mit 83.3 mm Hg (123.6 %) in der 18ten Minute, fünf Minuten nach der Intubation. Ihren zweiten Spitzenwert zeigt sie in der 24ten Minute mit 81.2 mm Hg (120.4 %).

Beim Beendigung des Hauptversuchs besitzt die Fentanyl-Gruppe einen diastolischen Blutdruck von 71.8 mm Hg (101.8 %), die Alfentanil-Gruppe einen Wert von 64.7 mm Hg (96 %).

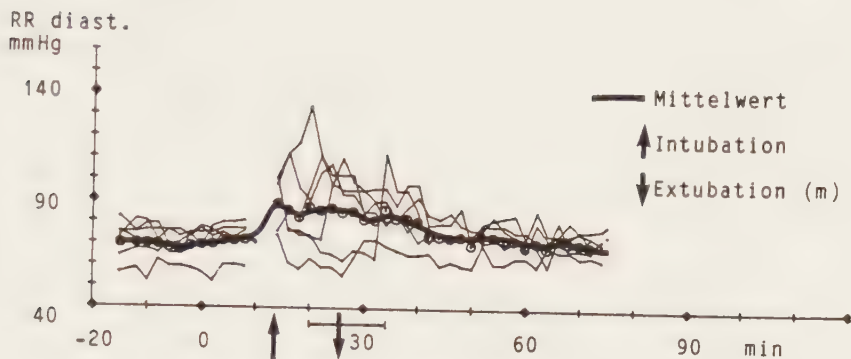


Abb. 19 Diastolischer Blutdruck der sechs Probanden der Fentanylgruppe

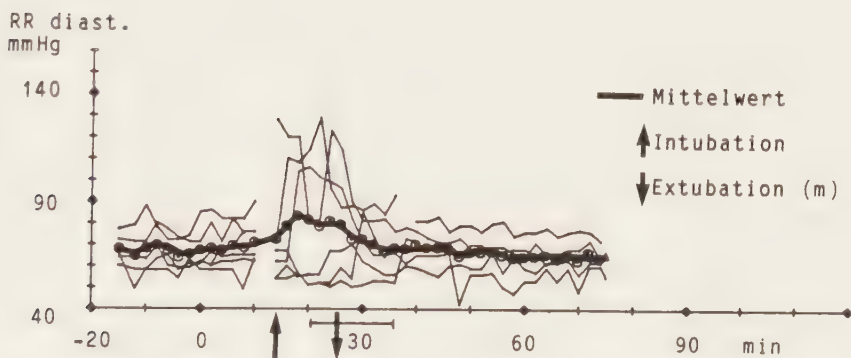


Abb. 20 Diastolischer Blutdruck der sechs Probanden der Alfentanilgruppe

	1	3	7	10	11	13		
-15	75	73	82	58	64	75	70.82	9.282
-12	71	81	75	58	67	75	71.16	7.96
-10	71	80	79	52	67	76	70.87	10.45
-8	71	71	79	62	65	76	70.66	8.408
-6	65	76	69	59	70	76	69.16	6.554
-4	65	76	70	59	65	73	68	5.196
-2	74	73	74	58	67	75	70.15	6.618
0	68	77	78	56	70	75	70.66	9.1890
2	78	73	76	52	71	75	70.82	9.527
4	80	75	73	60	71	77	72.66	6.947
6	80	72	73	60	73	77	72.5	6.823
8	81	72	76	59	73	77	72	7.567
10	n	70	n	n	71	n	70.5	7.071
12	n	n	n	n	n	n		
14	100	n	98	74	101	76	89.8	13.57
16	76	77	112	61	112	85	87.16	20.74
18	76	74	117	58	96	82	83.83	20.36
20	73	74	114	63	90	96	88.27	25.41
22	72	66	111	59	103	111	87	23.9
24	97	65	102	59	107	98	88	20.57
26	110	62	102	55	93	95	86.16	22.35
28	99	67	102	63	93	95	86.5	16.99
30	95	66	84	72	85	95	82.83	11.85
32	96	63	90	72	85	90	82.66	12.58
34	96	112	80	69	79	90	87.66	15.16
36	88	95	84	67	84	82	82.33	9.244
38	98	95	79	65	76	87	87.33	12.43
40	98	85	71	65	62	92	82.16	12.44
42	79	71	75	65	75	84	75	6.228
44	80	76	75	60	76	82	74.83	7.756
46	80	74	72	62	74	85	74.5	7.791
48	87	74	73	60	76	79	74.83	8.841
50	70	74	75	59	72	77	71.16	6.431
52	79	80	71	70	76	77	75.5	4.135
54	79	82	72	61	73	83	75	8.221
56	79	83	71	61	69	77	73.33	7.941
58	76	84	71	64	72	74	73.5	6.565
60	76	73	71	64	72	67	70.5	4.324
62	72	86	69	60	69	80	72.66	9.157
64	72	75	60	69	70	73	69.83	5.269
66	75	75	74	67	81	71	73.83	4.665
68	75	81	74	67	70	68	72.5	5.244
70	77	76	77	64	70	68	72	5.4770
72	77	74	69	65	74	67	71	4.69
74	78	71	73	63	n	n	71.25	6.238
75	80	n	n	n	75	75	76.66	2.886

Tabelle 13: Diastolischer Blutdruck der sechs Probanden der Fentanylgruppe
 Zeile 1 Randomisierung-Nr. Spalte 1 Messzeitpunkte (Minuten)
 Spalte 2 bis 7 Einzelwerte Spalte 8 Mittelwerte
 Spalte 9 Standardabweichung n = kein Messwert

	4	5	6	8	9	12		
-15	64	60	77	72	68	66	67.83	6.013
-12	64	58	79	71	66	49	64.5	10.36
-10	67	58	88	71	70	58	66	11.29
-6	69	63	78	80	70	58	69.66	8.457
-6	60	65	72	77	70	58	67	7.321
-4	59	58	72	73	67	54	63.83	7.935
-2	59	61	74	71	66	63	65.66	5.853
0	62	61	85	71	n	58	67.4	10.96
2	60	66	86	80	60	58	68.33	11.82
4	62	64	82	71	69	58	67.66	8.453
6	62	65	82	82	69	58	69.66	10.21
8	67	65	82	75	76	49	68.33	11.86
10	62	65	90	n	76	63	71.2	11.9
12	n	n	n	n	n	n		
14	54	67	71	128	54	62	72.66	27.95
16	67	67	110	120	54	62	78.83	28.49
18	55	57	108	120	56	104	83.33	30.4
20	56	51	114	81	n	106	81.6	28.44
22	56	52	129	81	52	101	79.5	31.53
24	67	50	96	123	52	99	81.16	29.36
26	67	53	87	114	59	96	79.33	23.65
28	70	50	88	90	54	82	72.33	17.27
30	62	51	86	81	85	71	72.66	14.03
32	59	53	89	81	74	65	70.16	13.65
34	56	53	84	82	64	65	67.33	12.98
36	56	52	93	76	69	66	68.66	14.77
38	66	73	n	78	69	61	68.2	7.726
40	59	71	81	76	68	65	70	7.846
42	57	67	81	73	68	65	68.5	8.047
44	55	70	83	71	68	65	68.66	9.092
46	60	70	76	71	67	66	68.33	5.391
48	61	66	79	73	67	42	64.66	12.72
50	59	70	79	68	66	56	66.33	8.213
52	59	70	76	69	68	56	66.33	7.447
54	66	65	80	69	66	57	67.16	7.467
56	57	67	81	69	67	50	65.16	10.66
58	64	64	74	66	68	47	63.83	9.042
60	59	64	76	66	68	53	64.33	7.865
62	57	71	76	65	65	53	64.5	8.526
64	62	65	78	61	67	59	65.33	6.831
66	62	64	74	63	64	53	63.33	6.683
68	67	64	76	64	68	59	65.66	5.819
70	56	64	77	63	68	48	62.66	9.953
72	62	67	76	66	72	60	66.5	6.252
74	62	64	72	n	63	60	64.2	4.604
76	n	64	n	64	67	55	62.5	5.196

Tabelle 14: Diastolischer Blutdruck der sechs Probanden der Alfentanilgruppe
 Zeile 1 Randomisierungs-Nr. Spalte 1 Messzeitpunkte (Minuten)
 Spalte 2 bis 7 Einzelwerte Spalte 8 Mittelwerte
 Spalte 9 Standardabweichung n = kein Messwert

3.5.1.3. Mittlerer Blutdruck

In der Abbildung 21 sind die Verläufe des mittleren Blutdrucks aller Probanden der Fentanyl-Gruppe, in der Abbildung 22 die Verläufe der Probanden der Alfentanil-Gruppe dargestellt. Die Mittelwerte sind ebenfalls wieder deutlich hervorgehoben. Tabelle 15 und 16 zeigen die Einzelwerte.

Die mittleren Blutdruckwerte der Fentanyl-Gruppe zeigen einen Ausgangswert von 88.1 mm Hg, die der Alfentanil-Gruppe einen Ausgangswert von 87.4 mm Hg.

Die Fentanyl-Gruppe zeigt ihren ersten Spitzenwert in der 16ten Minute (drei Minuten nach Intubation), mit einem Wert von 108.9 mm Hg (123.5 % des Ausgangswertes). Einen zweiten Spitzenwert besitzt sie in der 20ten Minute mit 109.3 mm Hg (124.1 %).

Die Alfentanil-Gruppe besitzt den ersten Spitzenwert in der 18ten Minute (fünf Minuten nach Intubation) mit einem Wert von 105.5 mm Hg (120.7 %). Einen zweiten Spitzenwert zeigt sie in der 24ten Minute mit 102 mm Hg (116.7 %).

Gegen Schluß des Hauptversuchs besitzt die Fentanyl-Gruppe einen mittleren Blutdruck von 90.8 mm Hg (103.1 %), die Alfentanil-Gruppe einen Wert von 82.4 mm Hg (94.3 %).

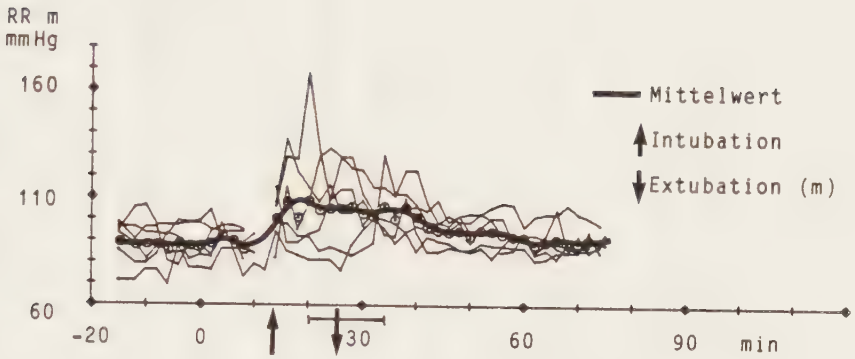


Abb. 21 Mittlerer Blutdruck der sechs Probanden der Fentanylgruppe

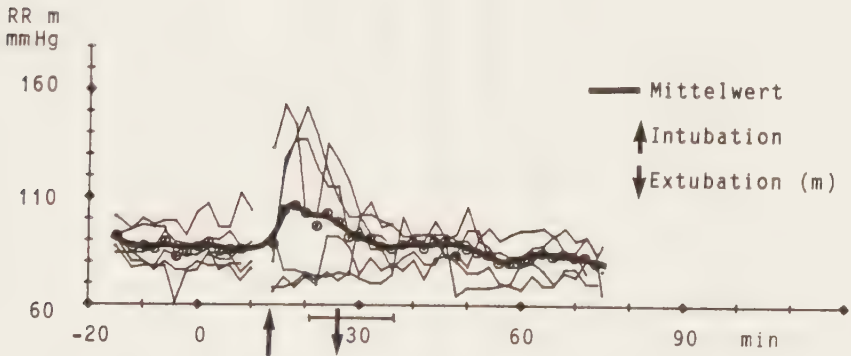


Abb. 22 Mittlerer Blutdruck der sechs Probanden der Alfentanilgruppe

	1	3	7	10	11	13		
-15	97	94	98	71	85	96	89.5	10.09
-12	88	105	90	71	79	96	88.16	12.05
-10	81	106	96	76	79	93	88.5	11.7
-8	87	97	96	76	83	93	88.66	8.213
-6	84	97	80	69	93	92	85.83	10.34
-4	84	97	78	87	91	99	89.33	7.966
-2	86	98	88	77	81	98	88	8.648
0	84	99	87	77	83	98	88	8.763
2	94	104	83	76	82	95	89	10.39
4	97	90	91	86	98	94	92.66	4.546
6	97	89	91	86	86	94	90.5	4.415
8	95	89	81	73	86	94	86.33	6.334
10	n	93	n	79	84	n	85.33	7.094
12	n	n	n	76	n	n	76	
14	115	n	106	94	108	82	101	13.03
16	89	98	129	85	137	115	108.8	21.52
18	89	92	128	83	122	95	101.5	18.72
20	93	92	168	81	115	107	109.3	31.14
22	95	85	132	81	108	129	105	21.96
24	109	87	109	81	116	133	105.8	19.14
26	129	85	114	76	103	129	106	22.27
28	124	83	114	88	103	129	106.8	18.84
30	123	86	97	95	109	112	103.6	13.44
32	115	89	104	100	101	104	102.1	8.376
34	115	130	93	96	100	n	106.8	15.48
36	111	112	92	89	98	103	100.8	9.579
38	123	112	110	94	94	105	106.3	11.21
40	123	107	94	85	97	106	102	13.11
42	108	99	85	92	95	104	97.16	8.328
44	99	98	85	90	93	109	95.66	8.334
46	97	102	87	89	95	99	94.83	5.81
48	102	99	86	86	99	102	95.66	7.607
50	94	99	85	86	89	103	92.66	7.284
52	97	103	87	89	96	103	95.83	6.765
54	101	106	82	88	n	100	95.4	9.989
56	101	108	88	88	85	93	93.83	8.931
58	90	107	87	94	86	93	92.83	7.626
60	93	97	87	92	94	93	92.66	3.265
62	89	102	81	84	85	93	89	7.615
64	93	103	82	86	89	91	90.66	7.174
66	105	103	85	82	89	87	91.83	9.724
68	87	107	85	89	88	85	90.16	8.4
70	86	103	93	86	87	85	90	6.985
72	86	101	85	94	88	95	91.5	6.22
74	88	98	89	85	n	n	90	5.597
76	94	n	n	n	89	93	92	2.645

Tabelle 15: Mittlerer Blutdruck der sechs Probanden der Fentanylgruppe
 Zeile 1 Randomisierungs-Nr. Spalte 1 Messzeitpunkte (Minuten)
 Spalte 2 bis 7 Einzelwerte Spalte 8 Mittelwerte
 Spalte 9 Standardabweichung n = kein Messwert

	4	5	6	8	9	12		
-15	84	91	101	92	92	87	91.16	5.776
-12	94	80	95	84	95	77	85.83	7.574
-10	80	80	100	84	97	78	86.5	9.544
-8	76	77	97	86	96	78	85	9.591
-6	80	85	99	94	96	78	88.66	8.846
-4	76	82	99	89	83	61	81.66	12.76
-2	76	83	92	88	88	75	83.66	6.947
0	80	83	100	88	n	76	86	10.46
2	78	86	107	91	83	84	88.16	10.14
4	78	76	96	90	81	84	84.16	7.6
6	78	79	96	94	81	83	85.16	7.833
8	71	79	112	87	86	75	85	14.6
10	77	n	104	n	89	80	87.5	12.12
12	n	n	n	n	n	n		
14	66	93	85	133	68	80	87.5	24.51
16	73	76	123	153	68	128	107.5	35.71
18	68	76	138	144	70	137	105.5	37.59
20	73	74	152	101	75	137	102	34.87
22	69	71	139	101	73	124	96.16	30.13
24	92	75	122	135	73	115	102	25.79
26	92	71	109	127	75	115	98.16	22.56
28	87	75	161	117	74	91	90.83	16.35
30	74	72	101	102	101	96	91	14.11
32	82	70	108	102	93	86	90.16	13.83
34	76	70	96	99	92	86	86.5	11.48
36	79	74	98	97	87	77	85.33	10.36
38	76	101	n	92	87	82	87.6	9.555
40	81	90	98	92	93	85	88.5	4.593
42	72	87	90	93	93	79	85.66	8.477
44	82	90	99	93	91	79	89	7.348
46	83	82	91	93	83	89	86.833	4.750
48	80	84	93	90	83	64	82.33	10.17
50	75	95	106	90	78	68	85.33	14.16
52	75	95	91	84	90	68	83.83	10.41
54	78	82	96	84	87	68	82.5	9.322
56	70	80	90	85	80	69	79	8.246
58	69	78	93	82	83	70	79.16	8.975
60	67	78	95	79	83	80	80.33	9.025
62	74	80	95	82	87	80	83	7.211
64	69	87	96	85	88	76	87.5	9.565
66	89	82	92	85	93	70	81.83	10.41
68	77	82	96	85	85	75	83.33	7.447
70	77	81	90	84	85	73	81.66	6.055
72	70	81	92	75	92	81	81.83	8.886
74	70	77	84	n	83	81	79	5.7
75	n	81	n	76	88	65	77.5	9.678

Tabelle 16: Mittlerer Blutdruck der sechs Probanden der Alfentanilgruppe
 Zeile 1 Randomisierungs-Nr. Spalte 1 Messzeitpunkte (Minuten)
 Spalte 2 bis 7 Einzelwerte Spalte 8 Mittelwerte
 Spalte 9 Standardabweichung n = kein Messwert

3.5.2. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde wie unter 2.5.2.c dargestellt fortlaufend gemessen. Die Abbildung 23 zeigt die Einzelverläufe der jeweiligen Probanden der Fentanyl-Gruppe, die Abbildung 24 die entsprechenden Verläufe der Alfentanil-Gruppe. Die Mittelwerte sind deutlich hervorgehoben. Die Einzelwerte sind den Tabellen 17 und 18 zu entnehmen.

Die Fentanyl-Gruppe zeigt eine Ausgangsfrequenz von 66.9 Herzaktionen pro Minute (HA/min), die Alfentanil-Gruppe 60.6 HA/min.

Einen ersten Spitzenwert besitzt die Fentanyl-Gruppe in der 18ten Minute (fünf Minuten nach Intubation) mit 98.5 HA/min (147.2 % der Ausgangsfrequenz). Einen zweiten Spitzenwert zeigt sie in der 22ten Minute mit 97.5 HA/min (145.7 %).

Die Alfentanil-Gruppe besitzt den ersten Spitzenwert ebenfalls in der 18ten Minute mit 97.2 HA/min (160.3 %), einen zweiten Spitzenwert in der 24ten Minute mit 90.5 HA/min (149.3 %).

Zu Beendigung des Hauptversuchs besaß die Fentanyl-Gruppe noch eine Herzfrequenz von 70 HA/min (104.6 %), die Alfentanil-Gruppe eine Herzfrequenz von 64.1 HA/min (105.8 %).

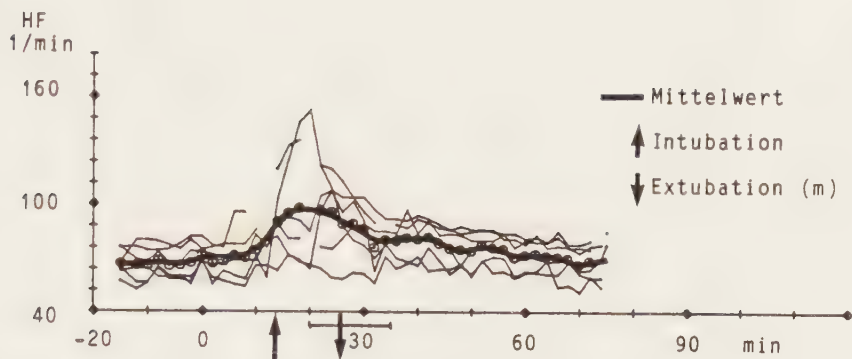


Abb. 23 Herzfrequenz der sechs Probanden der Fentanylgruppe

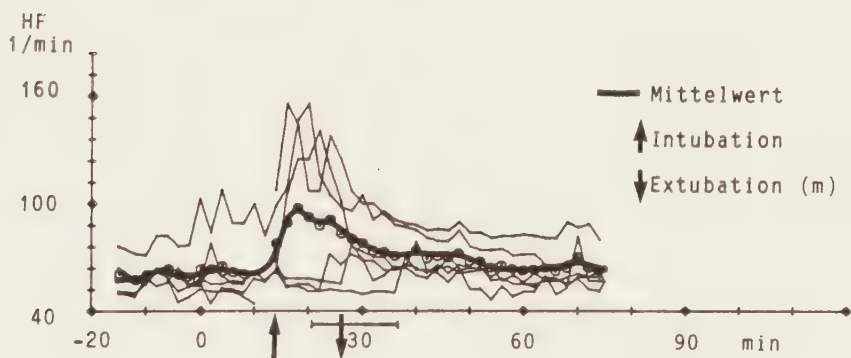


Abb. 24 Herzfrequenz der sechs Probanden der Alfentanilgruppe

	1	3	7	10	11	13		
-15	63	57	64	76	67	76	67.16	7.574
-12	64	52	56	69	80	76	66.16	10.99
-10	64	56	56	68	80	74	66.33	9.667
-8	59	65	64	73	79	74	69	7.509
-6	59	60	58	67	77	75	66	8.39
-4	60	60	58	67	75	78	66.33	8.5
-2	55	59	56	74	80	82	67.66	12.4
0	68	68	70	73	75	82	72.66	5.354
2	66	59	55	72	76	77	67.5	9.093
4	67	57	63	70	78	76	68.5	7.918
6	69	55	60	74	78	96	72	14.54
8	69	54	58	70	78	96	70.83	15.07
10	69	66	71	83	86	n	75	8.916
12	80	66	59	76	n	n	70.25	9.535
14	82	63	103	89	120	88	90.83	19.3
16	72	72	125	81	133	93	96	26.81
18	69	68	146	81	136	91	98.5	34.13
20	64	66	153	78	122	85	94.66	35.44
22	97	64	121	76	122	105	97.5	23.63
24	108	59	109	75	120	108	96.5	23.83
26	96	58	88	81	113	104	90	19.33
28	102	62	80	88	104	104	90	16.87
30	91	61	77	89	104	96	86.33	15.25
32	63	56	70	85	97	90	76.83	16.24
34	79	71	78	85	92	n	81	7.905
36	83	64	70	84	92	89	80.33	11
38	83	67	68	97	91	87	82.16	12.27
40	81	71	66	84	94	92	81.33	11.16
42	83	63	76	91	92	90	82.5	11.32
44	81	64	69	83	89	87	78.83	10.08
46	75	64	61	84	86	86	76	11.26
48	66	67	66	83	84	88	75.66	10.36
50	75	60	61	80	85	86	74.5	11.53
52	77	69	69	80	86	86	77.83	7.678
54	74	71	62	80	85	86	76.33	9.179
56	73	70	63	84	84	81	75.83	8.565
58	68	60	59	76	84	81	71.33	10.65
60	72	63	62	80	81	78	72.66	8.477
62	70	62	63	79	82	83	73.16	9.453
64	68	61	69	79	79	76	72	7.211
66	69	61	54	82	85	77	71.33	12.2
68	69	68	55	76	78	76	70.33	8.547
70	63	61	51	73	78	76	67	10.44
72	64	59	60	77	80	75	69.16	9.239
74	70	59	54	78	n	n	65.25	10.81
75	78	n	n	n	85	78	80.33	4.041

Tabelle 17: Herzfrequenz der sechs Probanden der Fentanylgruppe
 Zeile 1 Randomisierungs-Nr. Spalte 1 Messzeitpunkte (Minuten)
 Spalte 2 bis 7 Einzelwerte Spalte 8 Mittelwerte
 Spalte 9 Standardabweichung n = kein Messwert

	4	5	6	8	9	12		
-15	51	64	76	57	63	50	60.16	9.703
-12	50	58	72	57	56	48	56.83	8.447
-10	55	58	71	57	58	58	59.5	5.753
-8	62	54	82	64	61	58	63.5	9.71
-6	58	56	82	60	64	58	63	9.695
-4	51	64	76	59	62	45	59.5	10.78
-2	54	55	77	54	53	48	56.83	10.18
0	56	55	103	54	58	52	63	19.69
2	44	78	84	65	55	51	62.83	15.74
4	53	60	108	59	55	51	64.33	21.66
6	52	55	89	63	57	51	61.16	14.28
8	50	55	89	61	56	48	59.83	15.01
10	58	n	100	n	62	44	66	23.94
12	56	n	82	n	57	n	65	14.73
14	63	68	99	108	63	61	77	20.85
16	53	54	109	156	58	105	89.16	41.53
18	55	54	147	144	58	125	97.16	46.1
20	55	51	156	107	58	125	92	43.85
22	51	51	116	107	57	141	87.16	39.11
24	72	52	105	138	56	120	90.5	35.64
26	66	51	98	125	55	102	82.83	29.82
28	72	51	96	107	77	76	79.83	19.56
30	68	49	105	100	69	73	77.33	21.24
32	68	51	91	100	57	70	72.83	19.11
34	62	51	76	94	60	70	72.33	18.59
36	63	50	91	88	65	63	70	16.04
38	66	70	89	87	64	51	71.17	14.53
40	64	63	88	85	60	79	73.16	12.28
42	61	63	85	81	58	63	68.5	11.44
44	66	61	86	79	64	63	69.83	10.18
46	61	56	85	79	65	70	69.33	11
48	66	63	90	85	61	64	71.5	12.59
50	64	64	84	76	62	52	67	11.29
52	64	64	84	74	63	52	66.83	10.92
54	59	57	81	74	65	46	63.66	12.54
56	63	58	82	75	57	54	64.83	11.19
58	61	55	82	71	60	48	62.83	12.05
60	55	55	83	72	56	51	62	12.61
62	55	53	82	72	61	51	62.33	12.25
64	57	59	81	66	57	60	63.33	9.266
66	57	58	81	66	58	49	61.5	10.96
68	59	55	90	68	54	53	63.16	14.24
70	61	58	87	70	59	82	69.5	12.46
72	59	52	89	63	59	57	63.16	13.15
74	59	51	80	n	63	57	62	10.95
75	n	57	n	65	56	57	58.75	4.193

Tabelle 18: Herzfrequenz der sechs Probanden der Alfentanilgruppe
 Zeile 1 Randomisierungs-Nr. Spalte 1 Messzeitpunkte (Minuten)
 Spalte 2 bis 7 Einzelwerte Spalte 8 Mittelwerte
 Spalte 9 Standardabweichung n = kein Messwert

3.6. Hauttemperatur

Die periphere Körpertemperatur wurde wie unter 2.5.2.e beschrieben fortlaufend gemessen. Die Abbildungen 25 und 26 zeigen die Einzelverläufe und Mittelwerte der Fentanyl- bzw. der Alfentanil-Gruppe. Die Einzelwerte sind den Tabellen 19 und 20 zu entnehmen.

Im folgenden Abschnitt werden die Verläufe der Mittelwerte der beiden Testgruppen dargestellt. Als Ausgangswert wurden die ersten fünf Messungen des Vorlaufs gemittelt, als Schlußwert die letzten der fünf Messungen, in denen von keinem der Probanden ein Wert fehlt. Dies sind in beiden Gruppen die Messungen von der 64ten bis zur 72ten Minute. Diese Werte sowie die Spitzenwerte werden außerdem in Prozent des Ausgangswertes dargestellt, um den Vergleich der beiden Gruppen zu erleichtern.

Der Ausgangswert der Fentanyl-Gruppe beträgt 28.0 °C. Die Hauttemperatur nimmt kontinuierlich zu, um in der 20ten und 22ten Minute einen Spitzenwert von 33.2 °C (118.6 % des Ausgangswertes) zu zeigen. Ab der 24ten Minute nimmt die periphere Körpertemperatur wieder ab, um in der 36ten Minute einen Tiefpunkt von 31.3 °C (111.8 %) zu erreichen. Ab jetzt nimmt sie wieder kontinuierlich zu bis zum Schlußwert von 32.2 °C (115 %).

Die Alfentanil-Gruppe beginnt mit einem Wert von 25.2 °C. Ab dieser Ausgangstemperatur nimmt die Hauttemperatur kontinuierlich zu, um bei Beendigung des Hauptversuches einen Wert von 34 °C (134.9 %) zu erreichen.

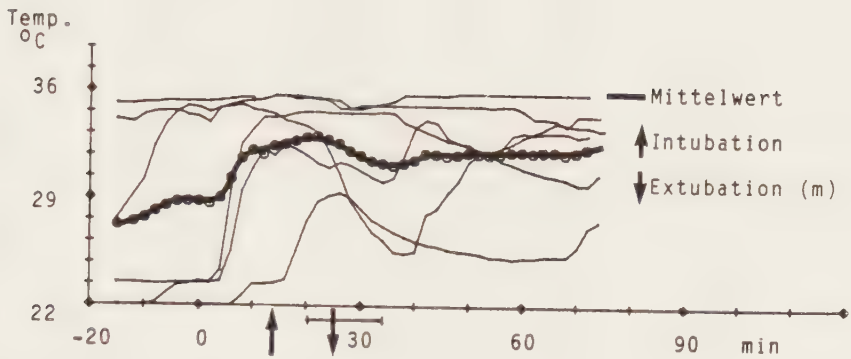


Abb. 25 Temperatur (Finger) der sechs Probanden der Fentanylgruppe

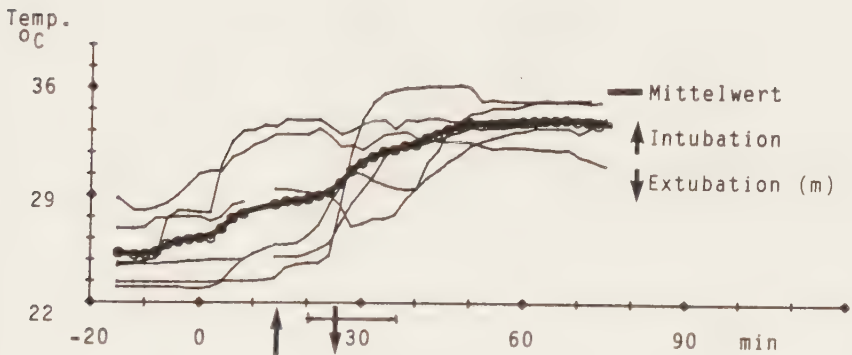


Abb. 26 Temperatur (Finger) der sechs Probanden der Alfentanilgruppe

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
-15	22	27.5	27.5	22	35.1	34.1	27.38	5.962	
-12	22	27.5	29.2	22	35.1	33.9	27.61	5.967	
-10	22	27.4	30.2	22	35.2	34.4	27.86	6.175	
-8	22.2	27.4	32.4	22	35.2	34.6	28.3	6.403	
-6	22.8	27.4	33.8	22	35.7	34.7	28.66	6.532	
-4	23.3	27.5	34.6	22	35.7	34.7	28.9	6.556	
-2	23.4	27.5	35	22	35.7	34.4	28.97	6.564	
0	23.6	27.5	34.9	22	35.7	34.3	28.93	6.495	
2	23.5	27.5	34.5	22	35.7	33.9	28.8	6.392	
4	23.6	24.7	34.9	22	35.4	34.9	29.18	6.49	
6	25.6	29.6	35.1	22	35.5	35	30.46	5.717	
8	29.5	32.6	35.7	22.2	35.6	35.1	31.78	5.062	
10	31	33.5	35.4	27.4	35.5	34.8	32.28	4.67	
12	32.2	34.7	35.5	23.4	n	34.7	32.02	4.97	
14	32.8	34.7	35.7	23.5	35.7	34.5	32.58	4.672	
16	32.5	34.4	35.7	23.7	35.7	34.1	32.58	4.558	
18	32.2	34.6	35.5	25.6	35.7	33.9	32.91	3.801	
20	31.8	34.7	35.6	27.5	35.8	33.7	33.15	3.117	
22	31.3	34.7	35.6	28.8	35.5	33.3	33.2	2.697	
24	31	34.6	35.4	29.2	35.5	32.1	33.96	2.6	
26	31.4	34.6	34.9	29.4	35.4	30.5	32.71	2.558	
28	31.2	34.6	34.9	29	34.9	28.8	32.27	2.937	
30	30.8	34.6	35.1	28.7	34.9	27.8	31.91	2.391	
32	30.4	34.6	35.1	27.6	35.1	26.8	31.6	3.946	
34	30.1	34.7	35.1	27.2	35.2	26.3	31.43	4.107	
36	30.4	34.6	35.1	26.8	35.4	25.5	31.7	4.4	
38	31.9	34	35.1	26.5	35.8	25.4	31.45	4.477	
40	32.7	33.7	35.1	26.2	35.8	25.6	31.68	4.556	
42	34.2	33.4	35.1	26	35.8	28	32.08	4.069	
44	34	33.1	35.1	25.9	35.8	28.4	32.05	3.985	
46	33	32.8	35.1	25.7	35.8	29.4	31.96	3.798	
48	32.7	32.7	35.1	25.6	35.9	30.2	32.03	3.741	
50	32.6	32.4	35.1	25.5	35.9	31.5	32.16	3.678	
52	32.1	32.2	35.1	25.4	35.9	32	32.11	3.697	
54	31.9	31.9	35	25.2	35.9	32.2	32.01	3.755	
56	32.4	31.5	35.1	25.2	35.9	32.4	32.08	3.783	
58	32.7	31.3	35.1	25.1	35.9	33.2	32.21	3.861	
60	33.1	31	34.8	25.2	35.9	33.4	32.23	3.824	
62	33.4	30.8	34.3	25.2	35.9	33.3	32.15	3.786	
64	33.7	30.6	34.3	25.3	35.9	33.4	32.2	3.793	
66	34.1	30.5	34.2	25.7	35.9	33.4	32.23	3.827	
68	33.9	30.7	33.8	25.3	35.9	33.4	32.1	3.787	
70	33.8	30	34.5	25.9	35.9	33.1	32.2	3.657	
72	33.8	30	34.5	27.2	35.9	33.3	32.45	3.231	
74	33.5	30.7	34.5	27.2	n	n	31.5	3.12	
75	33.6	n	n	n	34.9	33.1	33.86	3.929	

Tabelle 19: Temperatur (Mittelfinger) der sechs Probanden der Fentanylgruppe
 Zeile 1 Randomisierungs-Mr. Spalte 1 Messzeitpunkte (Minuten)
 Spalte 2 bis 7 Einzelwerte Spalte 8 Mittelwerte
 Spalte 9 Standardabweichung n = kein Messwert

	4	5	6	8	9	12		
-15	24.6	24.4	23.3	26.8	23	28.8	25.15	2.234
-12	24.6	24.5	23.3	26.8	23	28	25.03	1.976
-10	24.7	24.5	23.3	26.9	23	28	25.06	1.99
-8	24.9	24.5	23.3	27.5	27	28.2	25.23	2.159
-6	27.5	24.6	23.3	27.5	23	28.5	25.73	2.39
-4	28	24.6	23.3	27.6	23	29	25.91	2.598
-2	28	24.7	23.3	27.6	22.9	29.7	26.03	2.786
0	27.9	24.7	23.3	27.6	22.9	30.4	26.13	2.966
2	27.9	24.8	23.3	27.3	23	30.6	26.15	2.968
4	31	24.8	23.4	27.6	23.3	30.6	26.78	3.479
6	32.5	24.8	23.4	28.4	24.1	31.5	27.45	3.935
8	33.2	24.8	23.4	28.6	24.8	31.8	27.76	4.078
10	33.3	n	23.4	n	25.2	32.3	28.55	4.978
12	33.6	n	23.5	n	25.5	32.6	28.8	5.048
14	33.5	25	23.6	29.4	25.8	33	28.38	4.231
16	34	25	24.3	29.4	25.8	33	28.58	4.205
18	33.9	25	24.5	29.3	25.9	33	28.6	4.123
20	33.9	25.2	24.6	29.2	26.4	33	28.71	4.003
22	34	25.5	24.6	29.1	27.1	33.4	28.95	3.989
24	33.5	25.9	25.1	29	28.5	32.9	29.15	3.475
26	33	27.2	28.4	28.3	29.6	32.2	29.78	2.324
28	33.3	28.5	31.8	27	30.6	32.3	30.58	2.407
30	33.7	29.4	34	27.2	30.4	32	31.11	2.629
32	33.9	30.3	35.1	27.5	30	32.5	31.55	2.806
34	34	31.5	35.7	27.5	29.7	33	31.9	2.98
36	33.4	32.3	35.9	27.8	29.5	33.1	32	2.91
38	34	32.1	36.1	28.8	29.4	33.2	32.26	2.786
40	33.9	32.3	36.1	29.5	29.5	32.8	32.35	2.565
42	34.1	32.5	36.2	31.2	30.2	32.7	32.81	2.129
44	34.1	32.7	36.2	32	30.7	32.6	33.05	1.896
46	33.9	33	36.2	33.3	31.3	32.5	33.36	1.641
48	33.9	33.2	36.3	33.9	31.7	32.6	33.6	1.564
50	34	33.5	36.1	34.4	32.3	32.5	33.8	1.394
52	34	33.4	35.2	34.5	32.6	32.3	33.66	1.116
54	34	33.5	35.3	34.8	32.8	32.1	33.75	1.204
56	34.1	33.5	35.2	34.8	33	32.2	33.8	1.126
58	34.1	33.6	35.2	34.8	33.2	32.2	33.85	1.094
60	34.1	33.6	35.2	35	33.3	32.2	33.9	1.12
62	34.1	33.7	35.2	35.2	33.5	32.1	33.96	1.169
64	34.1	33.8	35.3	35.2	33.5	32.1	34	1.186
66	34.1	33.9	35.2	35.2	33.5	32	33.98	1.195
68	34.2	33.8	35.2	35.3	33.5	32.1	34.01	1.188
70	34.1	34.1	35.2	35.3	33.1	31.6	33.9	1.389
72	34.2	34.1	35.1	35.3	33.5	31.4	33.93	1.409
74	34	34.1	35.2	n	33.9	31.1	33.66	1.524
75	n	33.8	n	34.1	33.9	31	33.2	1.471

Tabelle 20: Temperatur (Mittelfinger) der sechs Probanden der Alfentanilgruppe
 Zeile 1 Randomisierungs-Nr. Spalte 1 Messzeitpunkte (Minuten)
 Spalte 2 bis 7 Einzelwerte Spalte 8 Mittelwerte
 Spalte 9 Standardabweichung n = kein Messwert

3.7. EEG

Die Schlaf- und Narkosetiefe der Probanden wurde nach der unter 2.1.2.3. erläuterten Methodik des EEG's ermittelt und in Vigilosomnogramme graphisch dargestellt. Die Abbildungen 27 und 28 zeigen die Verläufe der Mittelwerte der jeweiligen Gruppen. Die Abbildungen 29 und 30 bzw. 31 und 32 zeigen die Extremverläufe der Vigilosomnogramme der beiden Kollektive.

Betrachtet man die Mittelwertsverläufe, so verändert sich bei beiden Gruppen der Wachheitsgrad kontinuierlich von A0 nach A1 während den ersten 25 Minuten bis zur Injektion des Kurznarkotikums in der 10ten Minute des Hauptversuchs (15 Minuten Vorlauf). Zum Zeitpunkt Null (Verabreichung der Prämedikation) zeigen beide Kurven einen kurzen Einschnitt in Richtung A0.

In der 10ten Minute erfolgte die Applikation des Kurznarkotikums Etomidate. Nach einer kurzen Latenzzeit wird bei beiden Gruppen innerhalb weniger Sekunden die Schwelle B2/C0 und damit das Einschlafstadium überschritten. In der 40ten Sekunde nach Applikation des Kurznarkotikums befinden sich die Probanden noch zwischen den Stadien B2 und C0. In der 80ten Sekunde nach Applikation befinden sie sich bereits im Stadium E0 und damit in Vollnarkose. (Die Stadieneinteilung ist dem Punkt 2.1.2.3. zu entnehmen.)

Das Stadium D0 wird bei der Fentanyl-Gruppe 7.3 Minuten nach Injektion von Etomidate wieder unterschritten, bei der Alfentanil-Gruppe nach 8.7 Minuten.

Das Stadium C0 wird von der Fentanyl-Gruppe nach 13.3 Minuten, von der Alfentanil-Gruppe nach 14 Minuten unterschritten.

Das Stadium B0 erreicht die Fentanyl-Gruppe in der 16.7ten Minute, die Alfentanil-Gruppe in der 26.7ten Minute.

Das Stadium A2 erreicht die Fentanyl-Gruppe in der 23.3ten Minute, die Alfentanil-Gruppe in der 28.7ten Minute.

Die Werte der Fentanyl-Gruppe schwanken während der 23.3ten und 65ten Minute zwischen den Stadien A1 und A2. Die Werte der Alfentanil-Gruppe schwanken während der 28.7ten und 58.7ten Minute zwischen den Stadien A2 und B0, um sich erst ab der 58.7ten bis 65ten Minute wie die Fentanyl-Gruppe zwischen den Stadien A1 und A2 zu bewegen.



Abb. 27: Vigilosomnogramm der 6 Probanden der Fentanylgruppe (Mittelwerte)

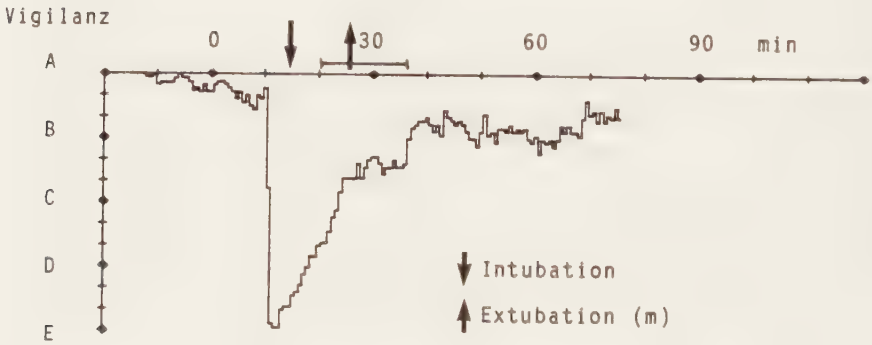


Abb. 28: Vigilosomnogramm der 6 Probanden der Alfentanilgruppe (Mittelwerte)

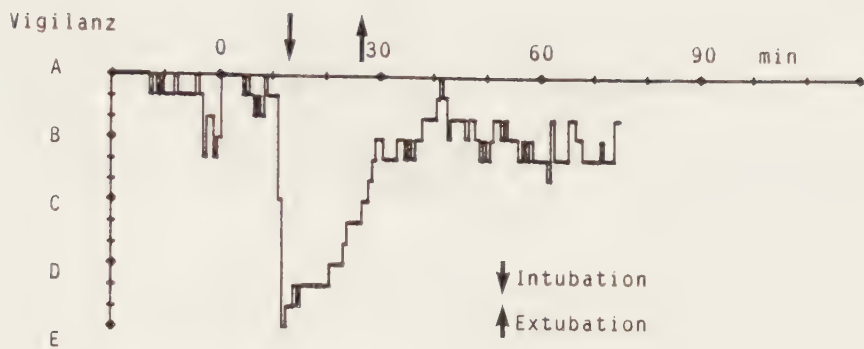


Abb. 29: Proband Nr. 1, Fentanyl

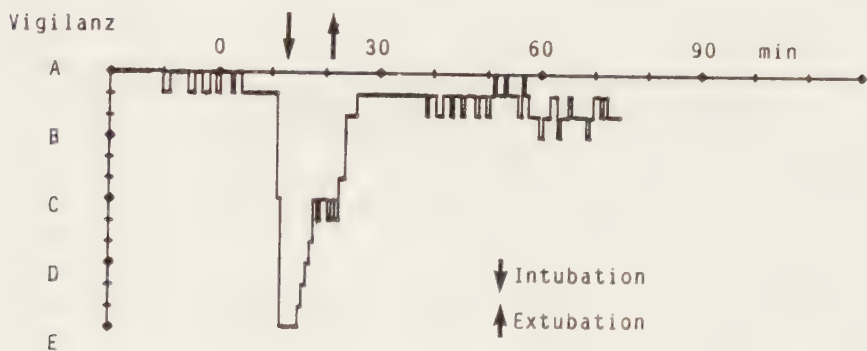


Abb. 30: Proband Nr. 13, Fentanyl

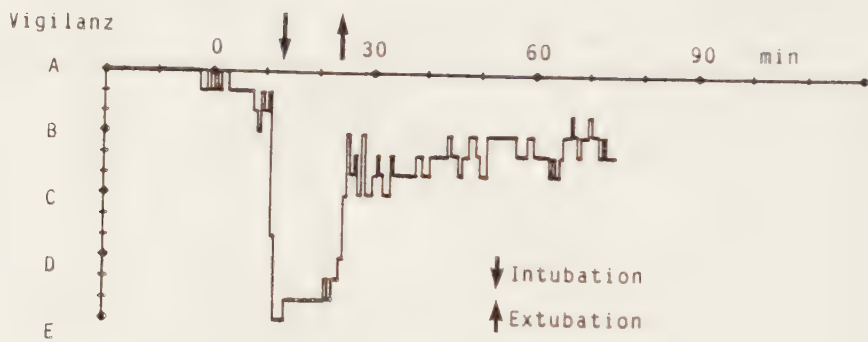


Abb. 31: Proband Nr. 4, Alfentanil

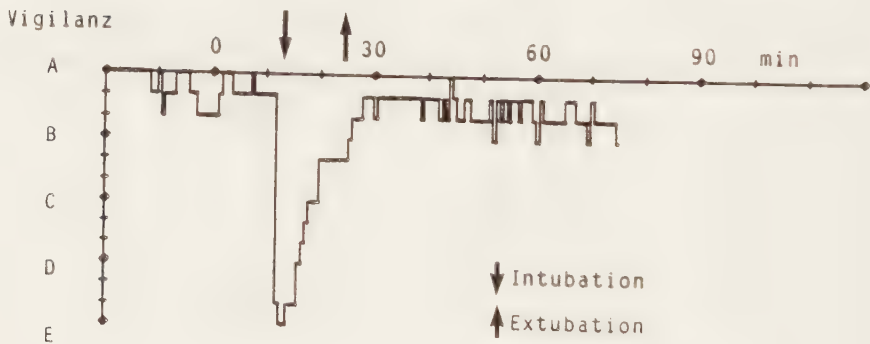


Abb. 32: Proband Nr. 8, Alfentanil

4. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war, Fragen zur Pharmakokinetik und -dynamik des neuentwickelten Analgetikums Alfentanil zu untersuchen. Als Bezugsgroße wurde das hinlänglich bekannte Analgetikum Fentanyl verwendet, das der Referenzgruppe in aequipotenter Dosierung verabreicht wurde. Es handelt sich bei beiden Präparaten um synthetische Morphinomimetika.

4.1. Pharmakokinetik

Wird ein Pharmakon i.v. verabreicht, besitzt es seine höchste Konzentration zunächst im Intravasalraum, bevor es sich dem Kompartimentmodell entsprechend in andere Räume umverteilt.

Als Ausgangswert für die Betrachtungen der Konzentrationsverläufe im Intravasalraum nehmen wir die drei Minuten nach der Injektion gemessene Konzentration. Da sich die Plasmaspiegel von Fentanyl und Alfentanil in verschiedenen Größenordnungen bewegen, ist es schwierig, ihre Absolutwerte zu vergleichen. Daher wurden die Ausgangswerte der beiden Kollektive gleich 100 Prozent gesetzt. Die weiteren Werte wurden in Prozent des Ausgangswertes dargestellt (die Absolutwerte sind dem Punkt 3.1. Tabelle 2 zu entnehmen). Es ergeben sich für die Mittelwerte der beiden Kollektive folgende Werte:

		13.	15.	19.	27.	43.	75.	Minute
Fentanyl	100	57.1	46.9	39.5	31.0	21.1	%	
Alfentanil	100	91.3	72.2	58.0	46.3	26.0	%	

Diese Ergebnis ist in Abbildung 33 graphisch dargestellt.

Fent/Alfe

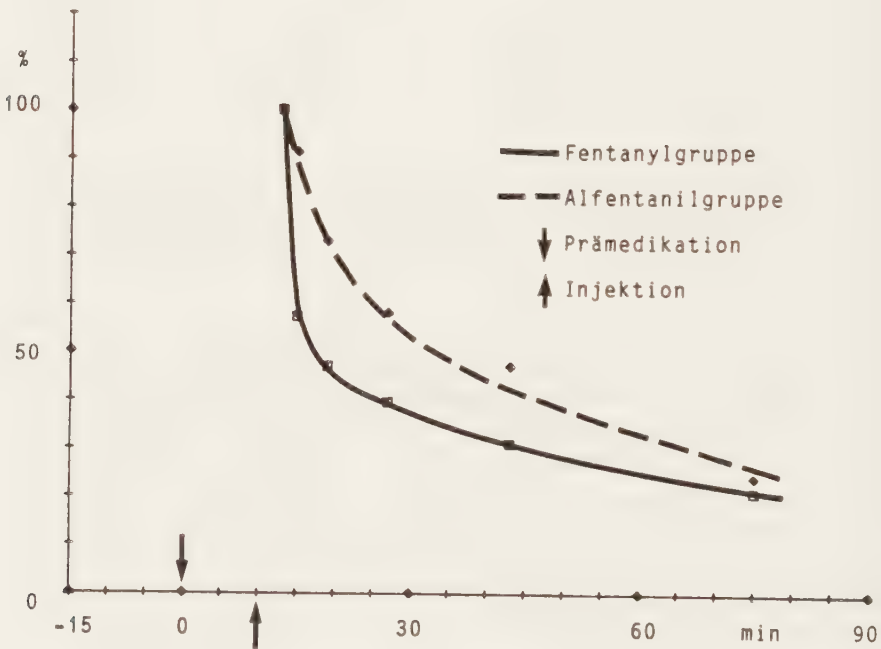


Abb. 33: Plasmaspiegel Fentanyl/Alfentanil in Prozent vom Ausgangswert (die erste Messung wurde als Ausgangswert gleich 100 % gesetzt)

Die Plasmaspiegel von Fentanyl fallen initial schneller ab als die Spiegel von Alfentanil. Wie unter 3.1. ermittelt, beträgt die initiale Halbwertszeit (λ_1 -Phase) für Fentanyl ca. 1.4 Minuten, für Alfentanil ca. 2 Minuten.

Die Pharmakokinetik der Morphine ist am ehesten durch ein offenes Drei-Kompartimentmodell zu beschreiben. Die initiale Phase der Verteilung ist stark abhängig von der Lipid- und Wasserlöslichkeit, ihrer Affinität zu bestimmten Geweben sowie ihrer Eiweißbindungskapazität an Serumproteine. In der anschließenden Phase der Umverteilung sättigen sich die weniger durchbluteten oder eine geringere Affinität zum Pharmakon besitzenden Organe oder Gewebe. Parallel hierzu laufen Eliminationsvorgänge wie Verstoffwechselung und Ausscheidung. In der terminalen Eliminationsphase erfolgt die Rückverteilung aus den peripheren Speichern ins Blut, wodurch oft noch lange ein Plasmaspiegel aufrecht erhalten werden kann.

Fentanyl wird in der initialen Phase infolge seiner guten Lipid- und Wasserlöslichkeit in kürzester Zeit auf das gesamte Blutvolumen und stark perfundierte Gewebe wie Gehirn, Herz, Lungen oder Nieren verteilt.(47) Schon nach wenigen Minuten hat der größte Anteil der injizierten Dosis das Plasma verlassen. Für diese Phase wurde von Bentley eine Halbwertszeit von ca. 1.5 Minuten ermittelt (2), ein Wert der sich mit dem in dieser Studie bestimmten Wert von ca. 1.4 Minuten deckt. Die zweite Phase ist geprägt durch Umverteilungsvorgänge mit einer etwas langsameren Konzentrationsabnahme. Es erfolgt eine allmähliche Abgabe von in der Lunge zwischengespeichertem Fentanyl. Gleichzeitig sättigen sich die geringer durchbluteten Organe wie Muskulatur und Fettgewebe.(47) Diese Vorgänge sind alle überlagert durch Eliminations-

vorgänge wie Verstoffwechselung und Ausscheidung (fast völlige Eliminierung von Fentanyl bei Leberpassage). (28,29,52,61)

Für Alfentanil wurde in dieser Studie eine initiale Halbwertszeit von ca. 2 Minuten ermittelt. Dieser Wert deckt sich nicht mit den Ergebnissen anderer Untersucher. Camu et al. ermittelten für diese Phase 3.5 ± 1.3 Minuten (5), Schüttler et al. ca. 4 Minuten (69).

Bezüglich der unter 3.1. ermittelten Halbwertszeiten muß für diese Studie folgende Einschränkung erfolgen: Die letzte Konzentrationsbestimmung erfolgte bereits in der 65ten Minute nach Verabreichung der Pharmaka. Dadurch kann die λ_z - Geschwindigkeitskonstante (siehe 2.1.1.) nur aus Werten bis zur 65ten Minute bestimmt werden. Beide Präparate haben jedoch zu diesem Zeitpunkt noch nicht ihre endgültige langsame Eliminationsphase erreicht. (26,51,66) Sowohl die initiale λ_1 - Phase als auch die terminale λ_z - Phase sind hybride, d.h. zusammengesetzte Geschwindigkeitskonstanten, die sich gegenseitig beeinflussen. (64) Diesem Umstand wird bei der Bestimmung der λ_1 - mit Hilfe der λ_z - Geschwindigkeitskonstanten nach der Residualmethode Rechnung getragen. (64) Somit geht die λ_z - Phase in die Bestimmung der λ_1 - Phase mit ein und kann diese verfälschen.

Wenn auch die Absolutwerte der in der vorliegenden Studie ermittelten Halbwertszeiten mit Vorbehalt betrachtet werden müssen (siehe oben), so können sie doch miteinander verglichen werden: Die initiale Halbwertszeit des Alfentanils ist deutlich länger als die des Fentanyls.

Dieses unterschiedliche Verhalten bedingt sich zum einen

durch die differente Lipoidlöslichkeit der beiden Substanzen. Der Verteilungskoeffizient Octanol/Wasser beträgt für Fentanyl 11200.(46) Der entsprechende Koeffizient beträgt für Alfentanil 145.(46) Damit hat Fentanyl ein größeres Bestreben, die Blutbahn zu verlassen und in lipidhaltige Gewebe zu diffundieren.

Des weiteren beträgt die Plasmaproteinbindung des Fentanyls beim Menschen 84 %.(55) Die Plasmaproteinbindung des Alfentanils beträgt beim Menschen ca. 92.1 %.(55) Somit liegt im Serum weniger freies Alfentanil als Fentanyl vor, welches die Blutbahn verlassen könnte.

Die terminale Halbwertszeit hingegen ist dem Kompartimentmodell zufolge überwiegend von Rückverteilungs- und Eliminationsvorgängen abhängig.

Betrachtet man das terminale Verhalten der Plasmakonzentrationen der beiden Pharmaka, so fällt auf, daß die terminale Halbwertszeit des Alfentanils kurzer ist als die des Fentanyls. Im Punkt 3.1. wurden als terminale Halbwertszeit bis zur 65ten Minute nach Injektion für Fentanyl ca. 54 Minuten, für Alfentanil ca. 42 Minuten ermittelt. Diese Werte unterscheiden sich ebenfalls von denen anderer Untersucher. Schüttler et al. ermittelten für die terminale Eliminationsphase von Alfentanil ca. 70 +/-11 Minuten (69), Camu et al. ca. 94 +/-38 Minuten (5). Für Fentanyl beträgt die terminale Halbwertszeit ca. 200 - 300 Minuten.(3,29,4/)

Als Erklärung dieser differenten Ergebnisse muß erneut darauf hingewiesen werden, daß die letzte Konzentrationsbestimmung bereits in der 65ten Minute nach Verabreichung der Pharmaka erfolgt war, also zu einem

Zeitpunkt, zu dem die Umverteilungsvorgänge noch nicht endgültig abgeschlossen waren.

Relativ betrachtet kann jedoch auch in dieser Studie geschlossen werden, daß die terminale Halbwertszeit des Alfentanils kürzer ist als die des Fentanyls. Dennoch lag der Plasmaspiegel an Alfentanil in Prozent in der 65ten Minute nach Verabreichung der Pharmaka noch immer über dem des Fentanyls. Jedoch scheinen sich die Kurven zu einem späteren Zeitpunkt zu schneiden.

Ursächlich sind in erster Linie die unterschiedlichen Verteilungsvolumina der Pharmaka zu nennen. Das Gesamtverteilungsvolumen beträgt für Fentanyl ca. 300-400 Liter (2,4), wobei auf das zentrale Kompartiment ca. 60 Liter fallen (4). Für Alfentanil beträgt das Gesamtverteilungsvolumen ca. 33 Liter mit einem Anteil des zentralen Verteilungsvolumen von ca. 10 Liter.(69) Die peripheren Depots vermögen also für Fentanyl noch längere Zeit Plasmakonzentrationen aufrechtzuerhalten.

4.2. Pharmakodynamik

4.2.1. Atemdepression

Das Ausmaß der Atemdepression hat für die Beurteilung von Morphinomimetika eine besondere Bedeutung. So ist sie zum einen eine schwerwiegende Nebenwirkung, die aus Gründen vitaler Gefährdung eine intensive Überwachung nach höheren Dosen erfordert. Zum anderen kann man durch sie

Rückschlüsse auf die analgetische Potenz des Präparates ziehen (siehe 2.1.2.2.).

Die Atemdepression unter Fentanyl ist ja lange bekannt, daher steht in der vorliegenden Studie die durch Alfentanil bedingte Atemdepression im Vordergrund des Interesses. Es wurde bereits mehrfach auf die gleichfalls ausgeprägte atemdepressive Wirkung des neuen Morphinomimetikums Alfentanil hingewiesen. (74,75)

Im Punkt 2.1.2.1. wurde ausführlich auf unsere Methodik zur Erfassung der Atemdepression durch Stimulation zur Hyperventilation durch eine erhöhte inspiratorische CO₂-Konzentration eingegangen. Wir nannten diese Provokation "CO₂-Belastung". Zwar wurde von verschiedenen Autoren auf eine erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität der Ergebnisse von Atemstimulationstests hingewiesen (36,49,62), doch betrifft dies vorwiegend den Sauerstoffpartialdruck, das Atemminutenvolumen und die Atemfrequenz. Der CO₂-Partialdruck hingegen hat sich bei Einzelverläufen als sehr konstant erwiesen. Dies konnte auch in der Studie von Kriesmayr anhand einer Placebogruppe gezeigt werden. (36)

Im Punkt 3.2. ist das Ausmaß der Atemdepression in Form der tolerierten endexpiratorischen (und damit arteriellen) CO₂-Konzentrationen während den inspiratorischen CO₂-Belastungen aufgeführt. Abbildung 16 zeigt dies graphisch dargestellt in Prozent des Ausgangswertes, Tabelle 5 zeigt die entsprechenden Mittelwerte während den CO₂-Belastungen.

Wie daraus hervorgeht, ist die Atemdepression der Alfentanil-Gruppe in der 35ten Minute des Hauptversuchs,

25 Minuten nach Verabreichung der Hauptmedikation stärker ausgeprägt als die der Fentanyl-Gruppe. Die Differenz der beiden Kollektive beträgt 2.9 % CO₂-Abweichung vom Ausgangswert. Während der nächsten CO₂-Belastung in der 50ten Minute beträgt die Differenz noch 1.6 %, in der 65ten Minute 1.0 %, in der 95ten Minute 0.5 %.

In der 124ten Minute schneiden sich die beiden Kurven. Beide Gruppen tolerierten zu diesem Zeitpunkt eine CO₂-Konzentration, die 104.4 % des Ausgangswertes beträgt.

In der letzten CO₂-Belastung in der 155ten Minute beträgt die Differenz - 0.6 %.

Die Atemdepression der Alfentanil-Gruppe ist erst ab der 124ten Minute des Hauptversuchs (114 Minuten nach Verabreichung der Hauptmedikation) weniger ausgeprägt als die der Fentanyl-Gruppe. Bis dahin liegt sie darüber.

Da unserer Hypothese zufolge äquipotente Dosen verschiedener Morphinomimetika eine vergleichbare Atemdepression bewirken, müßte die Atemdepression unserer beiden Pharmaka kurz nach ihrer Injektion ähnlich ausgeprägt gewesen sein. Der weitere Verlauf der CO₂-Konzentrationskurven wäre dann durch die unterschiedlichen Verteilungsverhalten und Plasmaspiegel der Präparate bedingt.

Vergleicht man die Abbildung 16 (Endexpiratorische CO₂-Konzentration während den CO₂-Belastungen in Prozent des Ausgangswertes) mit der Abbildung 33 (Plasmaspiegel Fentanyl/Alfentanil in Prozent des Ausgangswertes) so erscheint dieses Verhalten möglich.

Da die Patienten zum Zeitpunkt der ersten Plasmaspiegelbestimmung in der 13ten Minute (die Hauptmedikation erfolgte in der 10ten Minute) beatmet wurden, konnte das Ausmaß der Atemdepression nicht gemessen werden. In den Zeitraum der Plasmaspiegelbestimmungen fielen drei CO₂-Belastungen. Ermittelt man für diese Zeitpunkte aus der Abbildung 33 die entsprechenden Plasmaspiegel, so ergeben sich folgende Werte:

Meßzeitpunkt	35te	50te	65te	Minute
CO ₂ -Konz. Fentanyl	109.8	108.5	107.3	Prozent
CO ₂ -Konz. Alfentanil	112.7	110.1	108.3	Prozent
Plasmaspiegel Fentanyl	35.2	28.0	24.2	Prozent
Plasmaspiegel Alfentanil	48.4	38.5	30.8	Prozent

Setzt man nun diese CO₂-Konzentrationen zu den entsprechenden Plasmaspiegeln in Beziehung, so ergibt sich eine Korrelation von $r = 0.987$. Dieses Ergebnis berechtigt uns zu den oben getätigten Rückschlüssen auf den Verlauf der Atemdepression während der Zeit vor den CO₂-Belastungen. Demnach ist bei einer initial äquipotenten Dosis an Alfentanil und Fentanyl die Atemdepression beider Präparate ähnlich stark ausgeprägt. In der Dosisfindungsstudie von Kriesmair (36) wurde gezeigt, daß die durch beide Präparate bedingte initiale Atemdepression bei dem von uns gewählten Dosisverhältnis gleich ausgeprägt ist. Allerdings verändert sich die Atemdepression im weiteren Verlauf mit dem analgetisch wirksamen Plasmaspiegel, der offensichtlich bei den Testsubstanzen differiert. Das differente Verhalten der

Plasmaspiegel und damit verbunden das entsprechende Verhalten der Atemdepression konnte bereits gezeigt werden.

Eine exakte Aequipotenz und damit gleiche Atemdepression kann somit auf Grund der unterschiedlichen Pharmakokinetik der beiden Substanzen über einen längeren Zeitraum bei einer einmaligen Injektion nicht erwartet werden. Bei einer initial annähernd aequipotenten Dosis (wie in dieser Studie appliziert) bringt das neue Alfentanil bezüglich der Atemdepression bis zur 114ten Minute nach Injektion unseren Ergebnissen zufolge keine Vorteile gegenüber Fentanyl. Nach dieser Zeit liegt diesbezüglich ein günstiger Verlauf vor.

4.2.2. Analgesie

Um Rückschlüsse auf die analgetische Wirkung eines Medikamentes ziehen zu können, muß erst ein Schmerzreiz oder ein Stimulus, auf den der Körper schmerzbetont reagiert, gesetzt werden. Die Reaktionen des Körpers können dann gemessen und beurteilt werden (siehe 2.1.2.2. Methodik).

In der vorliegenden Studie wurde als Stimulus ein Endotrachealtubus verwendet.

Da die Stresshormone Noradrenalin und Adrenalin selektiv sezerniert werden können, differiert ihr Verhältnis je nach Art des Stressors, dem der Organismus ausgesetzt wurde. (67) So bewirkt eine Abklemmung der Arteria carotis,

also eine Druckentlastung der Pressorezeptoren wie beim Volumenmangel, eine Steigerung der Sekretion von Noradrenalin und Adrenalin bei gleichzeitiger Erhöhung des Noradrenalin-Adrenalin-Quotienten. Elektrische Reizung des Nervus ischiadicus mit seinen Schmerzafferenzen hingegen führt zur erhöhten Ausschüttung der beiden Hormone, bei gleichzeitiger Erniedrigung des Noradrenalin-Adrenalin-Quotienten. (67)

Die Einzelwerte der Noradrenalin/Adrenalin-Konzentrationen sind dem Punkt 3.4. zu entnehmen, ihre Beurteilung siehe unten. Errechnet man für diese Studie die Noradrenalin-Adrenalin-Quotienten, so ergibt sich folgendes:

Bestimmung	1.	2.	3.	4.
Fentanyl NA/A	5.79	2.26	1.04	2.35
Alfentanil NA/A	8.92	2.01	1.24	2.42

Es interessieren weniger die Einzelwerte der Quotienten, als vielmehr der Verlauf. Der Ausgangswert der Fentanyl-Gruppe liegt bei 5.79, der der Alfentanil-Gruppe bei 8.92. Zwei Minuten nach der Intubation ist der Quotient bei beiden Gruppen auf ca. 2 abgefallen, drei Minuten später weiter bis auf ca. 1; zwei Minuten nach der Extubation ist er wieder auf ca. 2.4 angestiegen.

Der Quotient verhält sich also genau so, wie man von einer schmerzbetonten Reaktion erwarten wird. Unser verwendeter Stimulus ist also sicher geeignet, die analgetische Komponente eines Präparates beurteilen zu helfen.

4.2.2.1. Toleranzdauer des Endotrachealtubus

Als erster Parameter für die Analgesie kann die Dauer gewertet werden, während der die Probanden den Tubus tolerierten.

Im Mittel tolerierte die Fentanyl-Gruppe den Tubus 12.00 Minuten, die Alfentanil-Gruppe 12.47 Minuten. Die Alfentanil-Gruppe tolerierte also den Tubus um 0.41 Minuten, d.h. 24,6 Sekunden länger. Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen ist jedoch statistisch nicht signifikant. Es kann nun zwar keine Aussage gemacht werden über die relative Höhe der analgetischen Wirkung unmittelbar nach Verabreichung der Präparate, aber über ihre relative Höhe zum Zeitpunkt der Extubation. Zu diesem Zeitpunkt scheint die analgetische Komponente der Medikamente beider Gruppen in etwa gleich ausgeprägt gewesen zu sein. Dies wäre auch mit der Beurteilung der übrigen Ergebnisse zu vereinbaren.

4.2.3. Plasmaspiegel Noradrenalin/Adrenalin

Die Einzelwerte sowie die Zeitpunkte der Plasmaentnahme sind in Punkt 3.4. ausführlich dargestellt.

Es interessieren uns besonders die Mittelwerte der beiden Gruppen im Vergleich. Deshalb werden hier noch einmal die Mittelwerte in Prozent des Ausgangswertes aufgeführt.

Plasmaprobe	1.	2.	3.	4.	
Noradrenalin:					
Fentanyl-Gruppe	100	124.8	123.8	125.1	Prozent
Alfentanil-Gruppe	100	111.3	122.0	130.1	Prozent
Adrenalin:					
Fentanyl-Gruppe	100	319.7	686.8	308.5	Prozent
Alfentanil-Gruppe	100	495.2	881.0	479.4	Prozent

Tabelle 21: Noradrenalin/Adrenalin-Konzentration, Mittelwerte in Prozent des Ausgangswertes (Ausgangswert gleich 100 Prozent gesetzt)

Zwei Minuten nach der Intubation zeigt die Fentanyl-Gruppe einen höheren Noradrenalin-Spiegel als die Alfentanil-Gruppe, so daß die Fentanyl-Gruppe definitionsgemäß einem stärkeren Stress ausgesetzt gewesen sein müßte. Die Adrenalin-Spiegel zeigen jedoch zum selben Zeitpunkt ein entgegengesetztes Verhalten, hier zeigt die Alfentanil-Gruppe die stärkere Reaktion.

Fünf Minuten nach der Intubation haben sich die Noradrenalin-Konzentrationen der beiden Gruppen annähernd angeglichen. Die Adrenalin-Werte der Alfentanil-Gruppe liegen jedoch noch immer über denjenigen der Fentanyl-Gruppe.

Zwei Minuten nach der Extubation zeigen die Plasmakonzentrationen der Alfentanil-Gruppe sowohl für Noradrenalin als auch für Adrenalin die höheren Werte.

Betrachtet man diese Werte isoliert in Hinblick auf die

Stresssituation, so scheinen die beiden Gruppen unmittelbar nach Applikation der beiden Pharmaka den selben Belastungen ausgesetzt gewesen zu sein. Diesen Schluß kann man aus dem diskordanten Verhalten von Noradrenalin und Adrenalin ziehen. Kurz nach der Extubation jedoch zeigt die Alfentanil-Gruppe für beide Stresshormone die höheren Werte. Sie scheint demnach zu diesem Zeitpunkt den stärkeren Belastungen ausgesetzt gewesen zu sein.

4.2.3. Kreislaufparameter

Wie aus vielen Studien und langjähriger klinischer Erfahrung bekannt ist, haben Morphinomimetika in therapeutischer Dosis bei gesunden Personen relativ geringe Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Dies trifft auch für^{die} verwendeten Medikamente Fentanyl und Alfentanil zu (20,25,36,42,73), so daß ihre Auswirkungen auf die Kreislaufparameter bei unserer Auswertung vernachlässigt werden kann.

Die einzelnen Werte der Kreislaufparameter sind unter Punkt 3.5. aufgeführt. Hier sollen zum besseren Vergleich der beiden Gruppen nur die wichtigsten Werte noch einmal in Prozent des Ausgangswertes dargestellt werden.

	1	2	3	4
syst. Blutdruck:				
Fentanyl-Gruppe	100	(20') 118.3	(26') 118.7	103.9 %
Alfentanil-Gruppe	100	(18') 121.5	(24') 112.6	92.2 %
diast. Blutdruck:				
Fentanyl-Gruppe	100	(20') 125.3	(24') 124.8	101.8 %
Alfentanil-Gruppe	100	(18') 123.6	(24') 120.4	96.0 %
mittl. Blutdruck:				
Fentanyl-Gruppe	100	(16') 123.5	(20') 124.1	103.1 %
Alfentanil-Gruppe	100	(18') 120.7	(24') 116.7	94.0 %
Herzfrequenz:				
Fentanyl-Gruppe	100	(18') 147.2	(22') 145.7	104.6 %
Alfentanil-Gruppe	100	(18') 160.3	(24') 149.3	105.8 %

Tabelle 22: Mittelwerte des systolischen, diastolischen, mittleren Blutdrucks, Herzfrequenz der Fentanyl/Alfentanil-Gruppe, dargestellt in Prozent des Ausgangswertes; Spalte 1: Ausgangswert
 Spalte 2: 1. Spitzenwert; Spalte 3: 2. Spitzenwert; Spalte 2 und 3: in Klammer der Zeitpunkt in Minuten nach Beginn des Hauptversuchs
 Spalte 4: Schlußwert zur Beendigung des Hauptversuchs

4.2.3.1. Blutdruck

Betrachtet man anhand der Tabelle 22 das Verhalten des Blutdrucks der beiden Testgruppen, so fällt auf, daß der

systolische Blutdruck der Alfentanil-Gruppe im Verhältnis zum Ausgangsdruck anfänglich mit seinem ersten Spitzenwert über dem der Fentanyl-Gruppe liegt. Dieser erste Spitzenwert liegt außerdem zwei Minuten vor dem ersten Spitzenwert der Fentanyl-Gruppe. Wenige Minuten später hat die systolische Blutdruckkurve der Alfentanil-Gruppe mit ihrem zweiten Spitzenwert die entsprechende Kurve der Fentanyl-Gruppe bereits unterschritten, um gegen Ende des Hauptversuchs deutlich darunter zu liegen (Fentanyl-Gruppe 103.9 %; Alfentanil-Gruppe 92.2 %).

Der diastolische Blutdruck verhält sich anfangs entgegengesetzt, er liegt bei der Alfentanil-Gruppe mit ihrem ersten Spitzenwert unter dem Wert der Fentanyl-Gruppe und bleibt auch während des ganzen Versuchs darunter.

Da für eine Kreislaufreaktion nicht allein der systolische oder diastolische Druck maßgebend ist, sondern das gegenseitige Zusammenspiel mit der entsprechenden Blutdruckamplitude, ist der mittlere Blutdruck als repräsentativ für die Beurteilung eines Kreislaufverhaltens anzusehen. Hier liegen die Werte der Fentanyl-Gruppe von Anfang an über den Werten der Alfentanil-Gruppe, ihre beiden Spitzenwerte werden auch zeitlich früher erreicht als bei der Alfentanil-Gruppe. Ist die Differenz entsprechender Werte anfangs zwar relativ gering mit 2.3 zum ersten Spitzenwert, so erreicht sie doch gegen Ende des Hauptversuchs einen Wert von 9.1. Die Absolutwerte der Mittelwerte des mittleren Blutdrucks der beiden Gruppen wurden in der Abbildung 34 separat dargestellt.

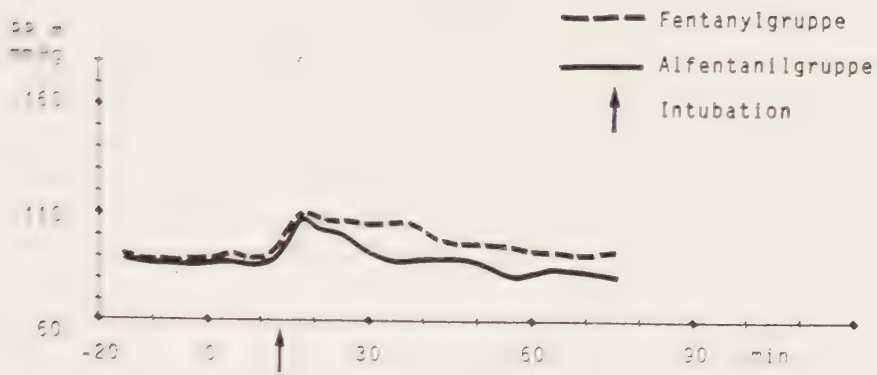


Abbildung 34: Mittlerer Blutdruck, Mittelwerte

3.2.3.2. Herzfrequenz

Die einzelnen Werte sind unter Punkt 3.5.2. aufgeführt. Zum Vergleich der beiden Gruppen wurden die wichtigsten Werte noch einmal in Prozent des Ausgangswertes in der Tabelle 22 dargestellt.

Die Herzfrequenzkurve der Alfentanil-Gruppe erreicht deutlich höhere Spitzenwerte als diejenige der Fentanyl-Gruppe (siehe auch Abbildung 35).

Würde man die Veränderung der Herzfrequenz als Ausdruck einer Belastungssituation isoliert bewerten, so hätte es den Anschein, als sei die Alfentanilgruppe einer stärkeren Belastung durch den Intubationsstress als die Fentanylgruppe ausgesetzt gewesen.

Die isolierte Bewertung des Verhaltens des mittleren Blutdruckes hingegen hätte eine gegenteilige Aussage zur Folge.

Herzfrequenz

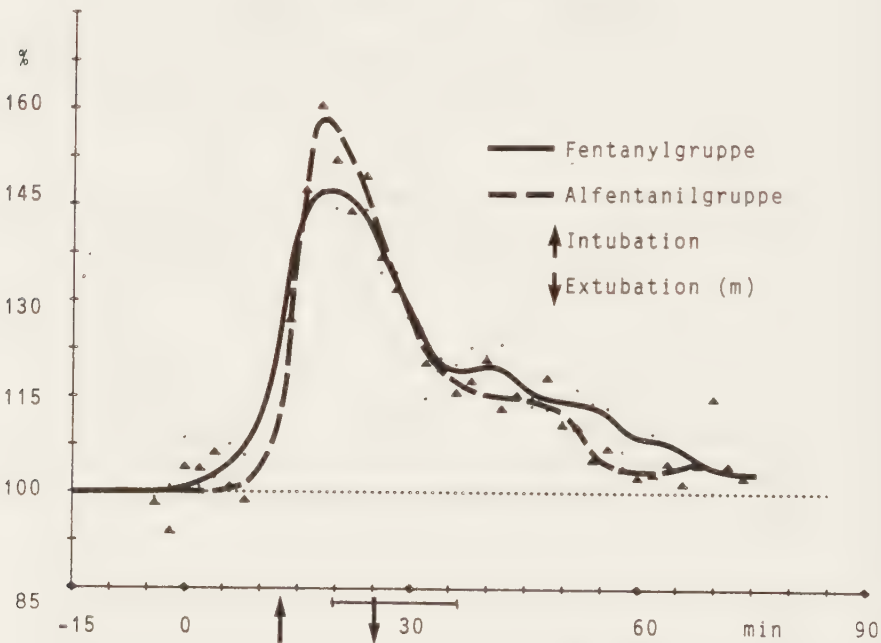


Abb. 35: Herzfrequenz dargestellt in Prozent vom Ausgangswert (der Mittelwert der ersten fünf Messungen wurde als Ausgangswert gleich 100 % gesetzt)

4.2.4. Hauttemperatur

Die Messung der Hauttemperatur diene als Spiegel der peripheren Durchblutung, die stark von Stress und Hormonen wie Noradrenalin und Adrenalin beeinflusst wird. Noradrenalin bewirkt in allen Gefäßgebieten (mit Ausnahme der Koronarien und Hirngefäße) eine Vasoconstriction. Adrenalin bewirkt in einem Teil der Gefäße, insbesondere im Bereich der Haut, Vasoconstriction, in anderen Gefäßgebieten, insbesondere im Bereich der Skelettmuskulatur, Vasodilatation. (67)

Jedoch ist die Veränderung der Hauttemperatur ein zu träger Parameter, um kurzzeitige Veränderungen zu erfassen. Diese Trägheit ist mitbedingt durch die Materialien des Fingers sowie des Thermoelementes, die beide als Wärmespeicher fungieren. Ferner kann es unter dem Pflaster zu einem Wärmestau kommen.

So erklären sich diese mehr oder minder kontinuierlichen Anstiege der Mittelwertskurven, ausgehend von einem niedrigen Anfangswert, da die psychisch angespannten und aufgeregten Probanden den Versuch mit kalten Extremitäten begannen.

Allerdings zeigen einzelne Probanden recht charakteristische Verläufe (siehe Abbildung 25 und 26, Einzelverläufe), was dazu führte, daß die Mittelwertskurven einige Stufen an typischer Stelle aufweisen.

Die erste Stufe weisen beide Kollektive kurz nach Erhalt der Prämedikation zum Zeitpunkt Null auf. Diese Stufe

zeugt von der durch die Medikation bedingten Entspannung der Probanden mit einem konsekutiven Anstieg der peripheren Temperatur. Die Intubation zeigt bei beiden Gruppen keine auffällige Änderung des Mittelwertskurvenverlaufs, allerdings ist die Temperatursteigerung während der Intubationsphase gering. Die nächste Stufe erfolgt bei der Fentanyl-Gruppe kurz vor der Extubation: die Temperatur fällt ab, um erst ca. 11 Minuten nach dem mittleren Extubationszeitpunkt wieder anzusteigen. Die Alfentanil-Gruppe zeigt auch eine Stufe zum Extubationszeitpunkt, doch bewegt sich die Kurve nach oben, d.h. die Temperatur steigt nach erfolgter Extubation stärker an.

Vergleicht man in der Abbildung 25 und 26 die Einzelverläufe, so fällt auf, daß die Fentanyl-Gruppe mehrere Extremverläufe zu verzeichnen hat, die in der Alfentanil-Gruppe völlig fehlen.

Man kann zwar sagen, daß sich die meisten Einzelverläufe sowie die Mittelwertskurven typisch verhalten, doch können die Ergebnisse der Temperaturmessungen aus den erwähnten Gründen nicht zur qualitativen Beurteilung der beiden Pharmaka herangezogen werden.

4.3. EEG

Alfentanil und Fentanyl gehören beide zur Gruppe der Hypnoanalgetika. In vorhergegangenen EEG-Untersuchungen konnte für Fentanyl eine geringere sedativ-hypnotische Wirkung als die der üblichen Induktionsnarkotika

nachgewiesen werden. (31,40) Diese ist dosisabhängig und durch Naloxon antagonisierbar. Andere Studien bestätigten die geringe sedativ-hypnotische Wirkung von Fentanyl und zeigten gleichzeitig für Alfentanil eine ähnlich ausgeprägte, dosisabhängige sedativ-hypnotische Wirkung auf. (75,76)

Vergleicht man die Mittelwertskurven der beiden Kollektive der vorliegenden Untersuchung (Abb. 27 und 28), so fällt auf, daß sich die Kurven bei gleichen Ausgangswerten und gleicher initialer Reaktion auf Etomidate, mit der Abflachung der Vollnarkose gering unterschiedlich verhalten.

Die Alfentanil-Gruppe erreicht die entsprechenden Wachheitsgrade der Aufwachphase immer nach der Fentanyl-Gruppe. So unterschreitet sie das Stadium D0 1.4 Minuten später, das Stadium C0 0.7 Minuten später. Das Stadium B0 erreicht sie 10 Minuten, das Stadium A2 5.4 Minuten nach der Fentanyl-Gruppe. Endgültig unterschreitet sie das Stadium A2 erst ab der 68./ten Minute, während dies die Fentanyl-Gruppe bereits ab der 33.3ten Minute tut. (Die Stadieneinteilung ist dem Punkt 2.1.2.3. zu entnehmen)

Errechnet man für jeweils 10 Minuten den Durchschnittswert und projiziert die Kurven der beiden Kollektive aufeinander, so ist der Unterschied deutlicher (siehe Abbildung 36). Allerdings geht durch diese Darstellung die durch Etomidate bedingte Stufe E0 (tiefe Narkose) in der Abbildung verloren.

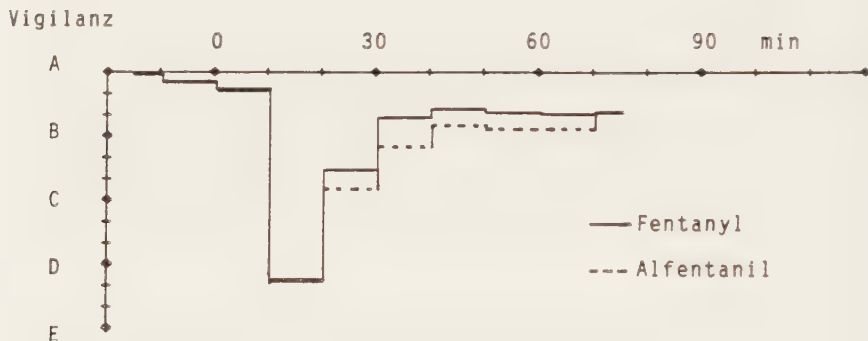


Abb. 36: EEG (Mittelwerte der Fentanyl-/Alfentanilgruppe für jeweils 10 Minuten ein Durchschnittswert errechnet)

Bei der Signifikanzberechnung zeigt sich allerdings, daß die Differenz der beiden Gruppen statistisch noch nicht signifikant ist.

So kann abschließend gesagt werden, daß die Vigilanz der Alfentanilgruppe bis zur 69ten Minute des Hauptversuches, d.h. bis zur 59ten Minute nach Verabreichung der Testsubstanzen wahrscheinlich gleich stark, mit Sicherheit aber nicht geringer beeinträchtigt war als die der Fentanylgruppe.

Die Zugehörigkeit des neuen Analgetikums zur Gruppe der Hypnoanalgetika kann somit ebenfalls bestätigt werden. Die sedativ-hypnotische Komponente entspricht bei äquipotenter Dosierung der des Fentanyls.

4.4. Gemeinsame Betrachtung der Diskussionspunkte

Im Rahmen dieser Studie können zur Pharmakokinetik nur eingeschränkte Aussagen zum Plasmaspiegelverhalten gemacht werden. Hier zeigte sich, daß die initiale Halbwertszeit des Alfentanils länger als die des Fentanyls ist. Die terminale Halbwertszeit hingegen ist für Alfentanil kürzer als für Fentanyl. Wir ermittelten als initiale Halbwertszeit für Alfentanil ca. 2.0 Minuten, für Fentanyl ca. 1.4 Minuten. Als terminale Halbwertszeit ergab sich für Alfentanil ca. 42 Minuten, für Fentanyl ca. 54 Minuten. Die Einschränkung der Verwertbarkeit der Absolutwerte dieser Ergebnisse erfolgte unter 4.1.

Der Plasmaspiegel des Alfentanils fällt also initial langsamer und terminal schneller ab als der des Fentanyls. Jedoch lag er zum Zeitpunkt der letzten Messung (65 Minuten nach Verabreichung der Hauptmedikation) relativ gesehen noch immer über dem Spiegel des Fentanyls.

Die Atemdepression durch Fentanyl oder Alfentanil bedingt korreliert stark mit ihrem jeweiligen Plasmaspiegel ($r = 0.987$). So verhielt sich die Atemdepression ähnlich wie der Plasmaspiegel: sie nahm bei der Alfentanil-Gruppe initial langsamer, terminal schneller ab als bei der Fentanyl-Gruppe, war aber bis zur 124ten Minute (114te Minute nach Verabreichung der Hauptmedikation) stärker ausgeprägt. Erst ab diesem Punkt war die durch Alfentanil bedingte Atemdepression schwächer ausgebildet als die durch Fentanyl bedingte. Bei beiden Gruppen war nach der Extubation eine erhebliche Beeinträchtigung der Spontanatmung zu verzeichnen.

Der Hypothese zur Folge, daß die Atemdepression aquipotenter Morphinomimetika gleich stark sei, mußte die analgetische Wirkung des Alfentanil kurz nach der initialen Phase bis zur 114ten Minute stärker ausgeprägt gewesen sein. So tolerierte die Alfentanil-Gruppe im Schnitt den Tubus auch 12.47 Minuten, die Fentanyl-Gruppe 12.06 Minuten, doch ist die Differenz sehr gering und statistisch nicht signifikant, so daß nur angenommen werden kann, daß die analgetische Wirkung des Alfentanils zu diesem Zeitpunkt nicht geringer als die des Fentanils war.

Betrachtet werden nun die Stressparameter Noradrenalin, Adrenalin und Kreislaufreaktionen.

Die Mittelwerte der NoradrenalinKonzentrationen der Alfentanil-Gruppe lagen mit Ausnahme des Wertes "zwei Minuten nach Extubation" unter denen der Fentanyl-Gruppe. Die Mittelwerte der AdrenalinKonzentrationen der Alfentanil-Gruppe lagen während des gesamten Stressgeschehens über denjenigen der Fentanyl-Gruppe.

Die Kreislaufparameter verhielten sich ebenfalls widersprüchlich: der arterielle Mitteldruck der Alfentanil-Gruppe lag während des ganzen Versuchs unter dem der Fentanyl-Gruppe, die Herzfrequenz hingegen lag während des Stressgeschehens über den Werten der Fent.gr.

Der Versuch, die Katecholaminspiegel zu den Kreislaufparametern in Bezug zu setzen, ergab für beide Gruppen für Adrenalin Korrelationskoeffizienten von $r=0.434$ bis $r=0.633$, für Noradrenalin hingegen Korrelationskoeffizienten von $r=0.894$ bis $r=0.939$. Noradrenalin korreliert also ausgezeichnet mit den

Kreislaufparametern.

Im EEG ergab sich eine etwas stärkere Beeinträchtigung der Vigilanz der Alfentanil- im Vergleich zur Fentanylgruppe, doch ist der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Bisher wurden die Mittelwerte der beiden Kollektive verglichen. Betrachtet werden nun die Einzelwerte der Stressparameter der einzelnen Probanden zu den Zeitpunkten der Katecholaminbestimmungen (-15te Minute, 2 Minuten nach Intubation, 5 Minuten nach Intubation, 2 Minuten nach Extubation), welche in den Tabellen 23 und 24 dargestellt sind.

Es ist nun ersichtlich, daß in beiden Gruppen je zwei Probanden mit einer stark ausgeprägten Reaktion vorhanden waren, für deren stressarme Intubation die Dosen beider Testsubstanzen nicht ausreichend waren. In beiden Gruppen befanden sich auch je zwei Probanden, die fast keine Reaktion auf den Stressor zeigten, sowie je zwei Probanden mit einer leichten Reaktion. In den Abbildungen 37, 38, 39 und 40 werden die zwei Extremfälle jeder Gruppe gesondert dargestellt.

So kann abschließend gesagt werden, daß sich das in der vorausgegangenen Dosisfindungsstudie⁽³⁶⁾ ermittelte Wirkverhältnis Alfentanil zu Fentanyl von 9 : 1 bestätigt hat. Die gewählte Dosis von 0.2 mg/70 kg KM Fentanyl bzw. 1.89 mg/70 kg KM Alfentanil bewirkte in beiden Kollektiven nur in zwei Drittel der Fälle eine für die Intubation ausreichende Analgesie. Die durchschnittliche Intubationsdauer zeigte bei beiden Kollektiven keinen signifikanten Unterschied. Die Stressparameter ergaben ebenfalls keinen eindeutigen Hinweis auf eine stärkere

Belastung eines der beiden Kollektive. Bezüglich der Atemdepression brachte das neue Alfentanil gegenüber Fentanyl bis zur 114ten Minute, d.h. bis ca. 2 Stunden nach Verabreichung der Hauptmedikation, keinerlei Vorteile.

Nach zahlreichen klinischen Studien hingegen scheint Alfentanil besonders für kurze operative Eingriffe geeignet zu sein. (23,30,44,45,70,78) Es wird überwiegend von einer rasch rückläufigen Atemdepression mit frühzeitig einsetzender suffizienter Spontanatmung berichtet. Außerdem wird der Substanz meist eine deutlich höhere analgetische Potenz, als in der vorliegenden Studie ermittelt, zugesprochen.

Es muß hier auf wesentliche Unterschiede zwischen klinischen und experimentellen Studien hingewiesen werden. Das experimentelle Design der vorliegenden Untersuchung gewährleistet durch weitgehend konstante und reproduzierbare Bedingungen wie homogenes Probandenkollektiv und gleiche äußere Umstände eine Minimierung von Störfaktoren, Interferenzen und Verfälschungen. Ferner erlauben das umfassende Monitoring und die exakte Datenerfassung eine genaue, objektive und nachprüfbare Auswertung der Ergebnisse.

Ein entscheidender Nachteil der klinischen Studien hingegen ist das Vorhandensein einer Vielzahl, häufig nicht beeinflussbarer Überlagerungen und Verfälschungen. So können bei der Auswertung z.B. nur sehr bedingt die Art des Stressors, das Alter, die Konstitution, die Morbidität und Leberfunktion der Patienten, etwaige Dauermedikation oder Suchtprobleme berücksichtigt werden. Eine umfassende, kontinuierliche Datenerfassung ist ebenfalls in der Regel

nicht möglich, häufig beruhen die Ergebnisse auf subjektiven Eindrücken!

So kann die opiatbedingte Atemdepression im Rahmen klinischer Studien nur geschätzt werden. Ihre klinische Ausprägung wird außerdem durch Prämedikation, zusätzlich verwendete Medikamente oder Narkosemittel sowie durch die Atemstimulation durch den postoperativen Wundschmerz verändert. Hinzukommt, daß in diesen Studien unter der Annahme einer höheren analgetischen Potenz meist eine deutlich geringere Relativedosis an Alfentanil (an Fentanyl gemessen) appliziert wurde. Die dennoch mögliche Durchführung der Operationen kann verschiedene Ursachen haben. So sei an die höhere Plasmaeiweißbindung des Alfentanils im Vergleich zu Fentanyl erinnert. Durch zusätzlich verwendete Medikamente oder Narkosemittel kann dieses aus seiner Eiweißbindung verdrängt werden und vermehrt in freier Form im Serum vorliegen. Eine wesentliche Rolle spielt sicher auch die unterschiedliche Pharmakokinetik, wodurch der analgetisch wirksame Plasmaspiegel des Alfentanils langsamer abfällt als der des Fentanyls. Dadurch kann man unter Verzicht auf eine dem Fentanyl vergleichbare initiale Plasmakonzentrations-spitze offensichtlich mit einer geringeren Dosis auskommen. Daß dieser Umstand in der vorliegenden experimentellen Studie nicht zum Tragen kam lag an der bewußt grenzwertig niedrigen Dosis, da ein wesentlicher Bestandteil der Arbeit der Überprüfung der analgetischen Potenz galt.

Nr.	Zeit	HF	Psys	Pdiast	P _m	NA	A
Proband 1	-15	63	122	75	93	154	20
Proband 1	16	72	138	76	89	197	62
Proband 1	18	69	138	76	89	202	40
Proband 1	30	91	167	95	123	323	114
Proband 3	-15	57	151	73	94	95	54
Proband 3	16	72	150	77	98	261	37
Proband 3	18	68	134	74	92	97	26
Proband 3	36	64	158	95	112	139	97
Proband 7	-15	64	139	82	98	218	55
Proband 7	16	125	167	112	129	213	333
Proband 7	18	146	182	117	128	455	1163
Proband 7	22	121	173	111	132	380	256
Proband 10	-15	76	95	56	71	320	29
Proband 10	16	81	120	61	85	258	68
Proband 10	18	81	116	58	83	186	36
Proband 10	30	89	131	72	95	196	49
Proband 11	-15	67	118	64	85	212	25
Proband 11	16	133	171	112	137	310	160
Proband 11	18	136	192	96	122	335	168
Proband 11	26	113	171	93	103	335	83
Proband 13	-15	76	139	75	96	235	30
Proband 13	16	93	146	85	115	300	21
Proband 13	18	91	136	82	95	253	30
Proband 13	24	108	166	98	133	170	58

Tab.23: Fentanylgruppe; je Proband 1 Block zu 4 Zeilen
 Spalte 1 Messzeitpunkte (min) Spalte 2 Herzfre-
 quenz Spalte 3/4/5 Blutdruck syst./diast./Mittel-
 druck Spalte 6/7 Noradrenalin/Adrenalin (pg/ml)

	Nr	Zeit	HF	Psyst	Pdiast	Pg	NA	A
Proband	4	-15	51	113	84	84	114	22
Proband	4	16	53	105	80	73	240	48
Proband	4	18	55	102	55	86	229	49
Proband	4	26	66	135	87	92	280	80
Proband	5	-15	64	130	80	91	240	36
Proband	5	16	54	138	87	76	229	14
Proband	5	18	54	137	57	76	194	30
Proband	5	28	70	129	73	101	284	60
Proband	6	-15	76	149	77	101	302	39
Proband	6	16	109	176	110	120	500	428
Proband	6	18	147	211	108	138	762	1204
Proband	6	22	116	171	129	139	687	436
Proband	8	-15	57	134	72	92	280	28
Proband	8	16	156	204	120	157	458	709
Proband	8	18	144	188	120	144	403	169
Proband	8	26	125	193	114	127	300	106
Proband	9	-15	63	115	68	92	217	30
Proband	9	16	58	101	54	68	152	24
Proband	9	18	58	122	56	70	139	30
Proband	9	20	69	130	85	101	166	35
Proband	12	-15	50	124	66	87	307	31
Proband	12	16	105	113	62	128	229	68
Proband	12	18	125	195	104	137	298	157
Proband	12	24	120	195	99	115	404	165

Tab.24: Alfentanilgruppe; je Proband 1 Block zu 4 Zeilen
 Spalte 1 Messzeitpunkte (min) Spalte 2 Herzfre-
 quenz Spalte 3/4/5 Blutdruck syst./diast./Mittel-
 druck Spalte 6/7 Noradrenalin/Adrenalin (pg/ml)

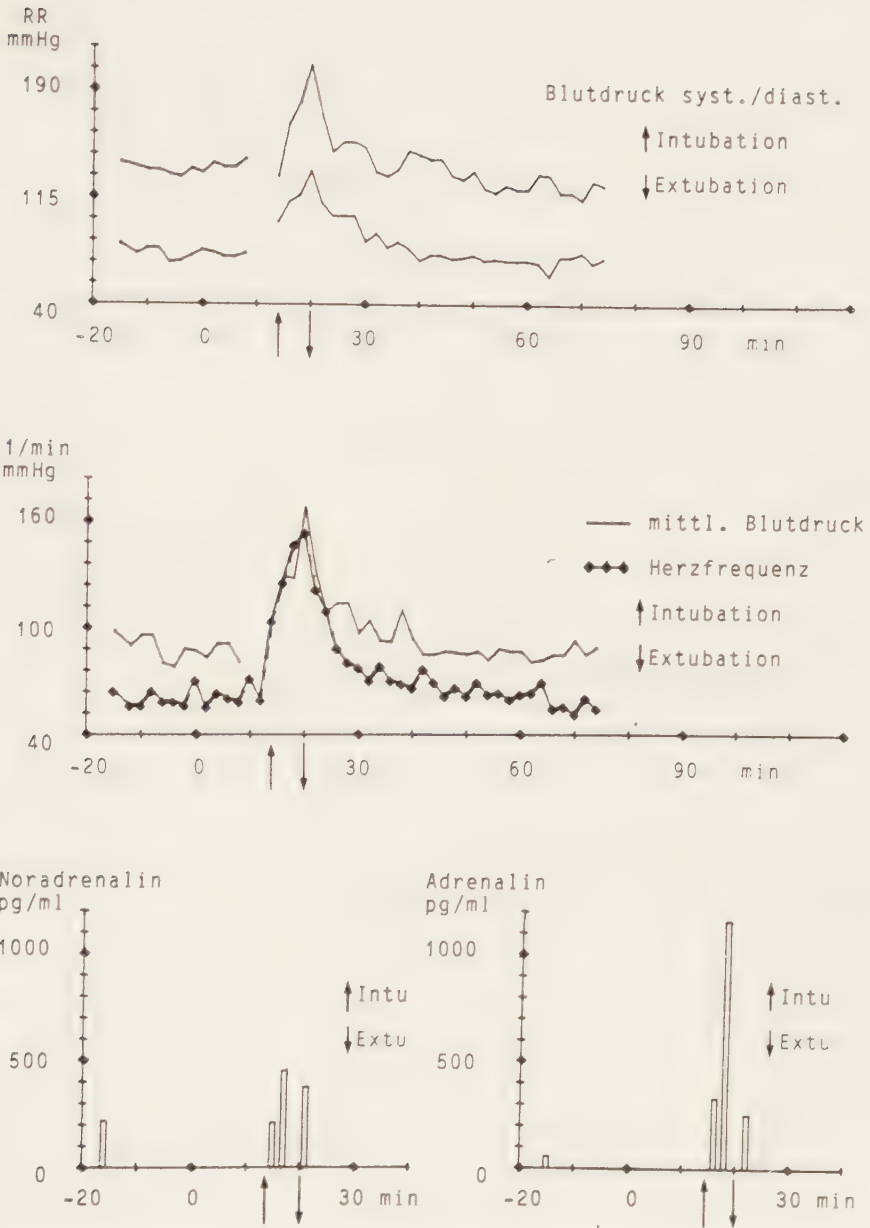


Abb. 37 Proband Nr. 7 Fentanyl 0.20 mg/70 kg KM
a) Blutdruck systolisch/diastolisch
b) mittlerer Blutdruck/Herzfrequenz
c) Noradrenalin Spiegel d) Adrenalin Spiegel

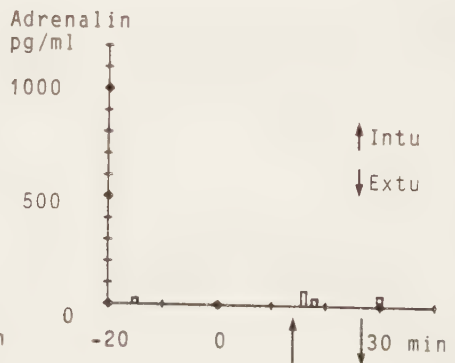
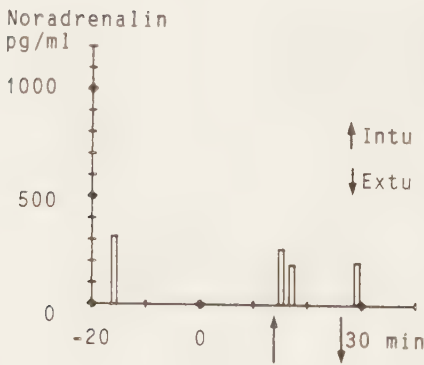
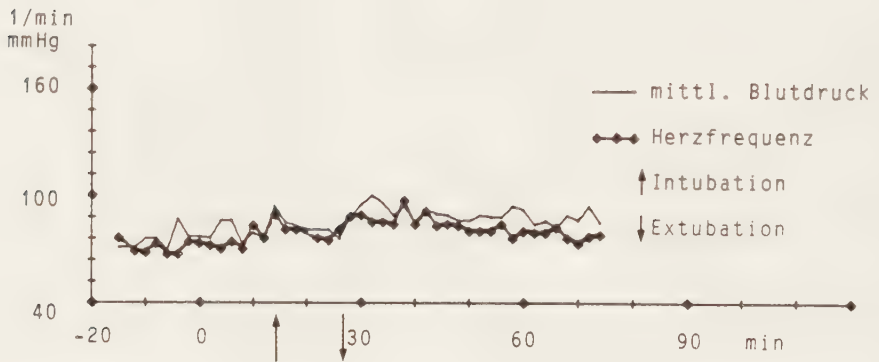
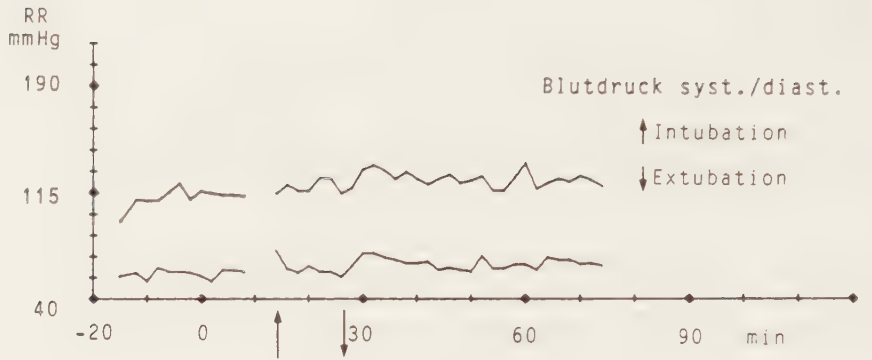


Abb. 38 Proband Nr. 10 Fentanyl 0.20 mg/70 kg KM
a) Blutdruck systolisch/diastolisch
b) mittlerer Blutdruck/Herzfrequenz
c) Noradrenalin Spiegel d) Adrenalin Spiegel

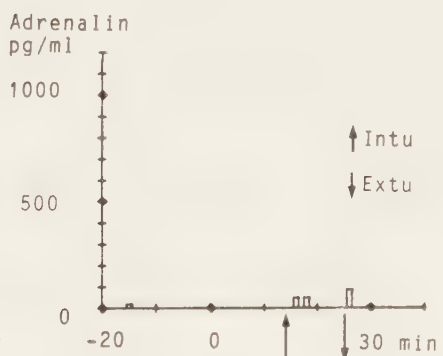
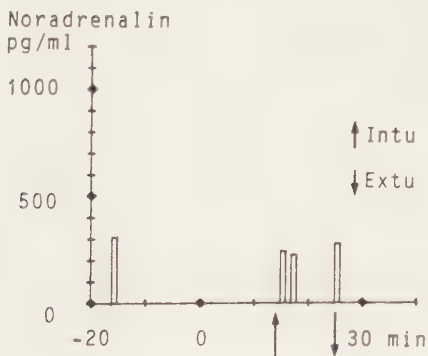
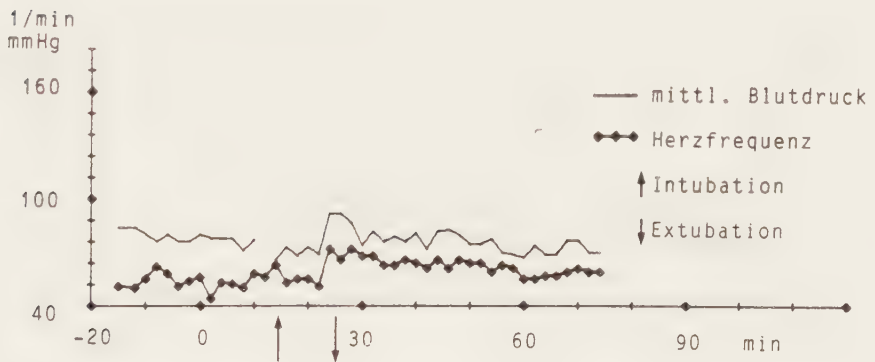
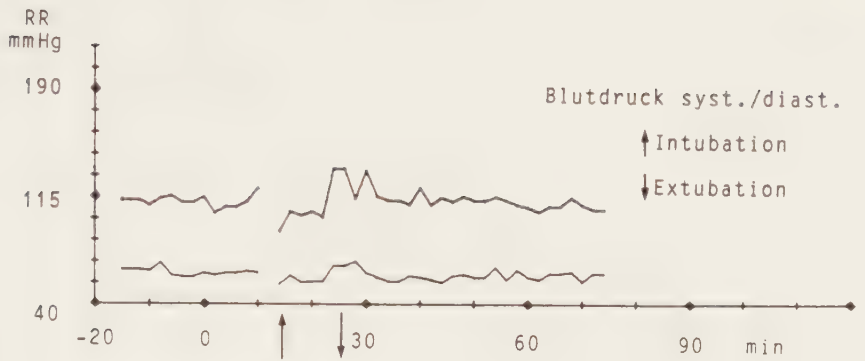


Abb. 39 Proband Nr. 4 Alfentanil 0.027mg/kg KM
a) Blutdruck systolisch/diastolisch
b) mittlerer Blutdruck/Herzfrequenz
c) Noradrenalin Spiegel d) Adrenalin Spiegel

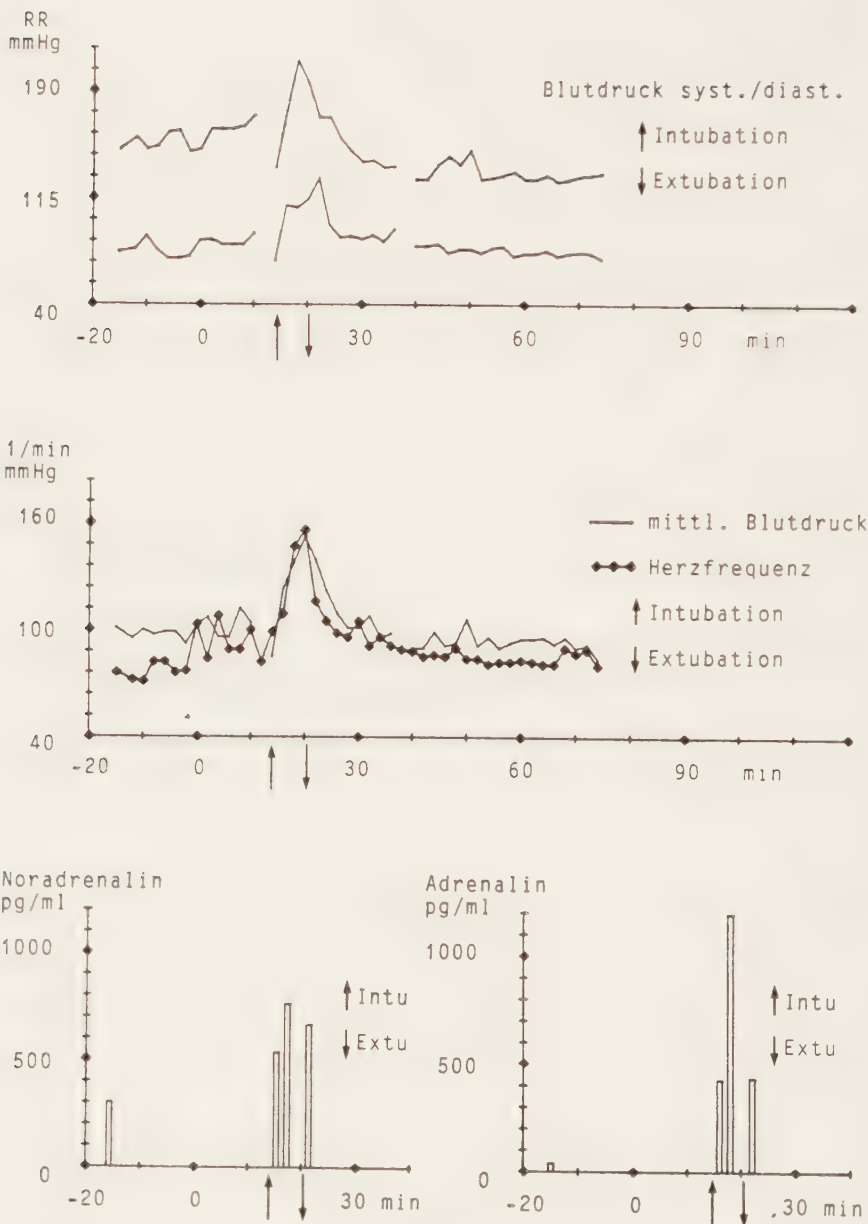


Abb. 40 Proband Nr. 6 Alfentanil 0.027mg/kg KM
 a) Blutdruck systolisch/diastolisch
 b) mittlerer Blutdruck/Herzfrequenz
 c) Noradrenalin Spiegel d) Adrenalin Spiegel

5. Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine prospektive, doppelt blinde Studie. Zwei unabhängige Behandlungsgruppen von je sechs gesunden, freiwilligen, männlichen Probanden wurden einer Intubationsnarkose unterzogen. Als Induktionsnarkotikum wurde Etomidate verwendet, welches keine eigene analgetische Komponente besitzt.

Ziel dieser Studie war, bestimmte pharmakokinetische und -dynamische Eigenschaften des neuentwickelten Morphinomimetikums Alfentanil mit dem seit Jahren im klinischen Einsatz bewährten Fentanyl zu vergleichen.

In einer vorausgegangenen Dosisfindungsstudie wurde ein Wirkverhältnis von Fentanyl zu Alfentanil von ca. 9:1 ermittelt.(36) In der vorliegenden Studie wurde zur Intubation eine Dosis von 0.2 mg/70 kg KM Fentanyl und dem Verhältnis von ca. 9:1 entsprechend 1.89 mg/70 kg KM Alfentanil verwendet.

Die gewählte Dosis Fentanyl bzw. Alfentanil bewirkte in beiden Kollektiven nur bei vier von sechs Fällen eine für die Intubation ausreichende Analgesie. Bei jeweils zwei Probanden jeder Gruppe kam es zu einer deutlichen Reaktion der Streßparameter.

Die durchschnittliche Intubationsdauer zeigte bei beiden Kollektiven keinen signifikanten Unterschied.

Die Stressparameter ergaben ebenfalls keinen eindeutigen Hinweis auf eine stärkere Belastung eines der beiden

Kollektive.

Das Wirkverhältnis von ca. 9:1 konnte also bestätigt werden.

Die durch Alfentanil bedingte Vigilanzminderung zeigte gegenüber Fentanyl keinen signifikanten Unterschied. Die Zugehörigkeit des neuen Morphinomimetikums Alfentanil zur Gruppe der Hypnoanalgetika kann also unterstrichen werden, seine sedative Wirkung hat in aequipotenter Dosis eine ähnliche Ausprägung wie Fentanyl.

Wie auch von anderen Untersuchern ermittelt, war die initiale Halbwertszeit des Alfentanils deutlich länger, die terminale Halbwertszeit des Alfentanils kürzer als die jeweilige Halbwertszeit des Fentanyls. Allerdings lag der Plasmaspiegel an Alfentanil in der 65ten Minute nach Verabreichung der Hauptmedikation relativ gesehen noch immer über dem Spiegel an Fentanyl.

Bezüglich der Atemdepression ergaben sich nach Alfentanil gegenüber Fentanyl bis ca. 2 Stunden nach Verabreichung der Hauptmedikation keinerlei Vorteile. Erst nach dieser Zeit lag diesbezüglich ein günstiger Verlauf vor.

6. Literaturverzeichnis

1. Ackenheil M, Fröhler M, Goldig G, Rall G, Welter D (1982) Catecholamin-Bestimmung im Blut und Liquor mit Hochdruckflüssigkeitschromatographie und elektrochemischem Detektor. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 32: 893
2. Bentley MD, John B, James D, Borel MD, Terrence J, Gillespie MS, Robert W, Vaughan MD, A Jay Gandoliti PhD (1981) Fentanyl pharmacokinetics in obese and nonobese patients. *Metabolism and Regulation* 1 A 177
3. Bower S, Hall C J (1982) Comparative Pharmacokinetics of Fentanyl and Alfentanil. *Br. J. Anaesth.* 54:3/1
4. Bower S, Holland DE, Hull CJ (1976) The pharmacokinetics of fentanyl in man. *Br J of Anaesth* 48:1121
5. Camu F, Gepts E, Rucquoi M, Heykants J (1982) Pharmacokinetics of alfentanil in man. *Bel Anaesth Analg* 31/3:657
6. Castro de J, Mattez J, Xhonneux R, Van de Water R (1977) Hemodynamic studies in the dog of a new short-lasting morphinic drug : R 39209. Research Laboratorium Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium
7. Castro de J (1977) Analgesic anaesthesia with R 39209, a new short-acting morphinomimetic, (first clinical trial). Unpublished report
8. Castro de J, Mundelee P (1959) Anaesthesie sans bar-

bituriques la neuroleptanalgesie. Anaesth Analg 16:
1022

9. Cube v. B, Teschemacher H J, Herz A, Hess R (1970)
Permeation morphinartig wirksamer Substanzen an den
Ort der antinociceptiven Wirkung im Gehirn in Ab-
hängigkeit ihrer Lipoidlöslichkeit nach intravenöser
und nach intraventrikulärer Applikation. Naunyn-
Schmiedebergs Arch Pharmac 265:455
10. Doenicke A (1982) In Benzer H, Frey R, Hügin W, Mayr-
hofer U (Hrsg) Anaesthesiologie, Intensivmedizin und
Reanimatologie. Springer, Berlin Heidelberg New York
11. Doenicke A, Gabanyi D, Lemce H, Schurk-Bulich M (1974)
Kreislaufverhalten und Myocardfunktion nach drei kurz-
wirkenden i.v. Hypnotika: Etomidate, Propanidid, Me-
thohexital. Anaesthesist 23:108
12. Doenicke A (1977) Etomidate, an Intravenous Hyp-
notic Agent. Springer, Berlin Heidelberg New York
13. Doenicke A, Kugler J, Penzel G, Laub M, Killian J,
Kalmar L, Bezechny H (1973) Hirnfunktion und Toleranz-
breite nach Etomidate, einem neuen barbituratfreiem
i.v. applizierbarem Hypnotikum. Anaesthesist 22:357
14. Doenicke A, Löffler B, Kugler J, Suttman H, Grote B
(1982) Plasmaconcentration and EEG after various
regimens of Etomidate. Br. J. Anaesth. 54:393
15. Doenicke A, Lorenz W, Beigl R, Bezechny H, Uhlig G,
Kalmar L, Praetorius B, Mann G (1973) Histamine
release after intravenous application of short-

- acting hypnotics. *Br. J. Anaesth.* 45:1097
16. Doenicke A, Wagner E, Beetz K H (1973) Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotica. *Anaesthesist* 22:353
 17. Edmonds-Seal J, Prys-Roberts C (1970) Pharmacology of drugs used in neuroleptanalgesia. *Brit J Anaesth* 47: 207
 18. Englisch W (1983) Transcutane Partialdruckmessung im klinisch-pharmakologischen Labor. Dissertation, München
 19. Franetzki M (1975) Die elastische Blende als Atemstromrezeptor - Grundlagen eines neuen Meßprinzips. Dissertation, Karlsruhe
 20. Franke N (1984) Alfentanil bei koronarkranken Patienten. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid (Sertürner Workshop Bd 4). Springer, Berlin-Heidelberg-New York
 21. Freye E (1975) Die Anwendung hoher Dosen von Fentanyl und Naloxone in der Anaesthesie. *Anaesthesist* 24:145
 22. Grote B, Doenicke A, aus Benzer H, Frey R, Hügin W, Mayrhofer O (1982) Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Reanimatologie. Springer, Berlin Heidelberg New York
 23. Hartung E, Haag W, Klatte A, Milutinovic M, Abel J (1984) Kurze gynakologische Operationen und diagnostische Eingriffe am Kniegelenk in Alfentanil-Etomidate-

- Narkose. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil ein kurzwirkendes Opioid (Sertürner Workshop Bd 4). Springer, Berlin-Heidelberg-New York
24. Hempelmann G, Seitz W, Piepenbrock S (1977) Kombination von Etomidate und Fentanyl. *Anaesthesist* 26:231
25. Hempelmann G, Seitz W, Piepenbrock P, Meixner P, Schaps D, Schleussner E (1982) Dosisabhängige Effekte von Fentanyl während herzchirurgischer Eingriffe. *Anaesthesist* 31:103
26. Hengstmann J A, Stoeckel H, Schüttler J (1980) Infusion model for Fentanyl based on pharmacokinetic analysis. *Br J Anaesth* 52:1021
27. Henning J (1987) Dissertation in Druck. München
28. Hess R, Herz A, Friedel V (1971) Pharmacokinetics of fentanyl in rabbits in view of the importance for limiting the effect. *J Pharmacol Exp Ther* 179:474
29. Hess R, Stiebler G, Herz A (1972) Pharmacokinetics of fentanyl in man and the rabbit. *Eur J Clin Pharmacol* 4:137
30. Hoffmann P, Schockenhoff B (1982) Die postoperative Phase nach Kurzarkosen mit Alfentanil und Etomidate bei unfallchirurgischen Patienten. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid (Sertürner Workshop Bd 4). Springer, Berlin-Heidelberg-New York
31. Hug P, Kugler J, Zimmermann M, Laub M, Doenicke A

- (1978) Die Wirkung von Naloxon und Levallorphan nach Fentanyl auf Blutgase, EEG und psychodiagnostische Tests. *Anaesthesist* 27:280
32. Jaeger Erich, Fa. Würzburg/Main, Produktinformation
33. Janssen P A J (1962) A review of the chemical features associated with strong morphin-like activity. *Brit J Anaesth* 34:260
34. Janssen P A J, Niemegeers C J H, Deny J G H (1963) The inhibitory effect of fentanyl and other morphinelike analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. *Arzneim Forsch* 6:502
35. Kramer M, Kling D, Walter P, Bermann v. B, Hempelmann G (1983) Alfentanil, ein neues kurzwirkendes opioid. *Anaesthesist* 32:265
36. Kriesmaier J (1986), Dosisfindungsstudie Alfentanil Dissertation, München
37. Kuemmerle H-P, Hitztenberger G, Spitzzy K H (1984) Klinische Pharmakologie. Ecomed Landsberg, München
38. Küttler T (1978) Pharmakologie und Toxikologie. Jung-johann, Heidelberg
39. Kugler J (1966) Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart
40. Kugler J, Grote B, Laub M, Doenicke A, Dick E (1977) Die hypnotische Wirkung von Fentanyl und Sufentanil. *Anaesthesist* 26:343

- 11. Kuschinsky G, Lüllmann H (1981) Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme, Stuttgart New York
- 12. Larsen R, Sonntag H, Schenk H-D, Radke J, Hiltiker O (1980) Die Wirkungen von Sufentanil und Fentanyl auf Hamodynamik, Coronardurchblutung und myocardialen Metabolismus des Menschen. Anaesthesist 29:277
43. Lauven P M, Stoeckel H, Schuttler J, Schwilden H (1981) Verhinderung des Fentanyl-Rebound-Phänomens durch Cimetidin-Medikation. Anaesthesist 29:277
44. Leewen v. L, Deen L (1981) Alfentanil a new, potent and very short acting morphinomimetic for minor operative procedures. A pilot study. Anaesthesist 30:115
45. Leewen v. L, Deen L, Helmers J H J H (1981) A Comparison of Alfentanil in Short Operations with Special Reference to Their Duration of Action and Postoperative Respiratory Depression. Anaesthesist 30:397
46. Lehmann K A (1984) Alfentanil (Rapifen) - ultrakurzes Opioidanalgetikum. Arzneimittel Ther 5:134
47. Lehmann K A, Daub D (1981) Die klinische Relevanz der Fentanyl-Pharmakokinetik. Manuskript auf Anforderung von Janssen Pharmaceutica
- 13. Lehmann K A, Mösler G, Daub D (1981) Biotransformation von Fentanyl. Anaesthesist 30:461

49. Lehmann K A, Neubauer M-L, Daub D, Kalff G (1983) CO₂-Antwortkurven als Maß für eine opiatbedingte Atemdepression. *Anaesthesist* 32:242
50. Loomis A L, Harvey E N, Hobart G A (1937) Cerebral states during sleep, studies by brain potentials. *J Exp Psychol* 28:2
51. Mc Clain D A, Hug C C (1979) Fentanyl pharmacokinetics in man. *Anesthesiology* 51:529
52. Mc Clain D A, Hug C C (1980) Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 28:106
53. Mc Quay H J, Moore R A, Paterson G M C, Adams A P (1979) Plasma fentanyl concentrations and clinical observations during and after operation. *Br J Anaesth* 57:543
54. Meuldermans W E G, Heykants J (1976) The plasma protein binding and distribution of etomidate in dog, rat and human blood. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 221:150
55. Meuldermans W E G, Hurkmans R M A, Heykants J J P (1982) Plasma Protein Binding and Distribution of Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil and Corentanil in Blood. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 1:257
56. Niemegeers C J E, Janssen P A J (1981) Alfentanil (R 39209) A particularly short acting intravenous narcotic analgesic in rats. *Drug Development Research* 1:83

57. Paloheimo M, Cozanitis D (1983) Kapnometrie in der Anaesthesie und Intensivtherapie. Anaesthesist 32:2
58. Pasch Th, Renkl F (1979) Wirkung verschiedener Narkotika und Relaxantien auf den glatten Gefäßmuskel. Anaesthesist 28:390
59. Piiper J, Koepchen H P (1975) Atmung. Urban und Schwarzenberg, München Berlin Wien
60. Ramsey M (1979) Noninvasive automatic determination of mean arterial pressure. Med. and Biol. Eng. and Comput. 17:11
61. Rietbrock I (1980) Verteilung und Elimination von Narkotika bei Patienten mit Lebererkrankungen unter Narkose und Operationsstress sowie unter Intensivtherapie. Anaesthesist 29:397
62. Ritzow H (1973) Über den atemdepressorischen Effekt von Morphin und Fentanyl und seine Beeinflussbarkeit durch Morphinantagonisten. Anaesthesist 22:425
63. Romagnoli A (1973) Duration of action of fentanyl. Anaesthesiology 5:568
64. Sachs L (1978) Angewandte Statistik. Springer Berlin-Heidelberg-New York
65. Schaer H, Baasch K, Reist F (1978) Die Atemdepression nach Fentanyl und ihre Antagonisierung mit Naloxone. Anaesthesist 27:259

66. Schleimer R, Benjamin E, Eisele J, Henderson G (1973) Pharmacokinetics of fentanyl as determined by radioimmunoassay. Clin Pharmacol Therap 23:183
67. Schmidt R F, Thews G (1977) Physiologie des Menschen. Springer, Berlin Heidelberg New York
68. Schüttler J, Stöckel H (1982) Alfentanil (R 39209) ein neues kurzwirkendes Opioid. Anaesthesist 31:10
69. Schüttler J, Stockel H, Lauven PM, Schwilden H (1984) Klinische Pharmakokinetik von Alfentanil. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid (Sertürner Workshop Bd 4). Springer, Berlin-Heidelberg-New York
70. Schüttler J, Stöckel H, Mück R, Schwilden H, Lauven PM (1984) Anwendung von Alfentanil bei Kurzeingriffen. Dosierungsvorschläge und klinische Aspekte. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid (Sertürner Workshop Bd 4). Springer, Berlin-Heidelberg-New York
71. Silbernagel S, Despopoulos A (1979) Taschenatlas der Physiologie. Georg Thieme, Stuttgart New York
72. Stoeckel H, Hengstmann J H, Schüttler J (1979) Pharmacokinetics of fentanyl as a possible explanation for recurrence of respiratory depression. B J Anaesth 51: 141
73. Stocker L (1976) Narkose. Georg Thieme, Stuttgart
74. Suttman H, Doenicke A, Kriesmair J, Lehmann K,

Bretz Ch (1983) Der Einfluß von Alfentanil und Fentanyl auf die Spontanatmung. Anaesthesist 32: 320

75. Suttman H, Doenicke A, Kugler J, Kriesmair J (1986) Vigilanz und CO₂-Antwort nach Gabe von Alfentanil und Fentanyl. In Zindler M, Hartung E (Hrsg) Alfentanil ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Springer Berlin-Heidelberg-New York
76. Suttman H, Kugler J, Doenicke A, Laub M, Henning J, Eppich D, Kriesmair J, Bretz Ch (1983) Der Einfluß von Alfentanil und Fentanyl auf die EEG-Aktivität und psychometrische Parameter. Anaesthesist 32:318
77. Ulmer W T, Reichel G (1963) Untersuchungen über die Altersabhängigkeit der alveolaren und arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäuredrucke. Klin Wschr 41:1
78. Van den Busche G, Noorduin H (1984) Klinische Aspekte von Alfentanil. Eine Übersicht. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid (Sertürner workshop Bd 4). Springer, Berlin-Heidelberg-New York
79. Van Hamme M J, Ghoneim M M, Ambre J J (1978) Pharmacokinetics of Etomidate, a New Intravenous Anesthetic. Anesthesiology 49/4:274
80. Zach J, Etomidate, persönliche Mitteilung
Dissertation in Vorbereitung. München

7. A n h a n g

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Professor Dr. A. Doenicke, dem Leiter des Instituts für Experimentelle Anästhesie im Bereich Poliklinik der Universität München, für die Überlassung des Themas, die Ermöglichung der Untersuchungen an seinem Institut und seine freundliche Unterstützung.

Herrn Dr. H. Suttman für die Planung und die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und der Auswertung des umfangreichen Datenmaterials.

Frau M. Laub und Herrn Professor Dr. J. Kugler für die Auswertung der EEG-Befunde.

Frau Ch. Bretz sowie den Herren J. Kriesmair, R. Wolf, J. Henning und W. Englisch für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Untersuchungen.

Herrn J. Zach für die Überlassung der Abbildungen 8 und 9 (Etomidate).

8. Lebenslauf

- 30.03.52 Geburt in München
Vater: Eppich Egon, Oberstudienrat
Mutter: Eppich Elsbeth, geb. Reichelt
Oberlehrerin
- 1958-62 Besuch der Volksschule in München
- 1962-63 Besuch der 1. Klasse der Oberrealschule
am Regerplatz in München
- 1963 Umzug mit den Eltern nach Weilheim
- 1963-72 Besuch des Gymnasiums Weilheim
- 1972 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife
- 1973/74 Wehrdienst/Zivildienst
- 1974-77 Beschäftigung bei der Bayerischen Schlösser-
und Seenverwaltung, Schloß Linderhof
- 1977-84 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-
Universität in München
- 24.05.84 Erteilung der Approbation als Arzt
- 8/84-4/85 Assistenzarzt an der Abteilung für Anaesthe-
sie des Städt. Krankenhauses Rosenheim

seit 5/85 Assistenzarzt an der Abteilung für Innere
Medizin des Kreiskrankenhauses München-
Perlach

12.07.85 Heirat mit Brigitte Pfaffenzeller

20.03.86 Geburt einer Tochter

